

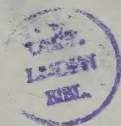
**ARBEITSMEDIZINISCHE BEWERTUNG DER BLUTSPIEGEL
VON TOLUOL , XYLOL UND n - BUTYLACETAT
NACH EINSTÜNDIGER EXPOSITION**

ARTUR DIETZ

~~1987~~

Disbui. München

1988



Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med G. Fruhmann

Arbeitsmedizinische Bewertung der Blutspiegel von Toluol, Xylol und n-Butylacetat nach einstündiger Exposition

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von.....: Artur Dietz
aus.....: München
Jahr.....: 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Fruhmann.....

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. Eyer.....

Prof. Dr. D. Neumeier.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dipl. Chem. H. Römmelt.....

Dekan: Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen
Prüfung: 16.06.88.....

Widmung

In Dankbarkeit meiner Mutter Eva

1.	Einleitung. Bisherige Erkenntnisse	1
1.1.	Anfänge und jetzige Bedeutung organischer Lösungsmittel	1
	Betroffener Personenkreis	1
1.1.2.	Chemie der Lösungsmittel	2
1.1.2.1	Toluol	2
1.1.2.2.	Xylol	2
1.1.2.3.	Äthylbenzol	3
1.1.2.4.	n-Butylacetat	3
1.1.3.	Metabolismus von Toluol, Xylol und n-Butylacetat	4
1.1.3.1.	Toluol	4
1.1.3.2.	Xylol	5
1.1.3.3.	Äthylbenzol	7
1.1.3.4.	n-Butylacetat	8
1.2.	Arbeitsmedizinische Problematik durch Aromaten	9
1.2.1.	Situation am Arbeitsplatz	9
1.2.1.1.	Schadstoffaufnahme über die Atemwege	9
1.2.1.2.	Schadstoffaufnahme über percutane Resorption	9
1.2.2.	Gesetzliche Grundlagen	10
1.2.3.	Ambient monitoring	10
1.2.3.1.	MAK-Werte	10
1.2.3.2.	TRK-Werte	11
1.2.3.3.	Problematik der MAK-Werte	11
1.2.4.	Biological monitoring	11
1.2.4.1.	Biological monitoring in der Ausatemluft	11
1.2.4.2.	Biological monitoring im Blut	11
1.2.4.3.	Biological monitoring im Harn	12
1.3.	Gesundheitliche Gefährdung durch Toluol, Xylol und n-Butylacetat.....	12
1.3.1.	Letalität und Altersabhängigkeit	13
1.3.2.	Wirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS)	15
1.3.3.	Wirkungen auf das Herz	16
1.3.4.	Wirkungen auf die Leber	17
1.3.5.	Wirkungen auf die Niere	17
1.3.6.	Wirkungen auf das Blut und das blutbildende System	17
1.3.7.	Mutagenität	17
1.3.8.	Sonstige Wirkungen	18
1.3.9.	Gesundheitsgefährdung durch n-Butylacetat	18
1.4.	Pharmakokinetik von Toluol und Xylol	18
1.4.1.	Parameter der Lösungsmittelaufnahme	18
1.4.2.	Physiologische Grundlagen der Schadstoffinkorporation	19
1.4.2.1.	Kompartimenteinteilung	19
1.4.2.2.	Durchblutungsraten verschiedener Kompartimente	20
1.4.3.	Allgemeines Modell des Lösungsmittelkreislaufs	21
1.4.4.	Aufnahme der Lösungsmittel	22
1.4.4.1.	Verteilungskoeffizienten für Luft/Blut	22
1.4.4.2.	Retention von Toluol, Xylol und n-Butylacetat	22
1.4.5.	Verteilung der Lösungsmittel im Organismus	25
1.4.5.1.	Herzminutenvolumen	25
1.4.5.2.	Blut	25
1.4.5.3.	Gewebe	25
1.4.5.3.1.	Verteilungskoeffizienten	26
1.4.5.3.2.	Kinetik von Toluol und Xylol im Fettgewebe	26
1.4.5.4.	Steady-State bei Toluolbelastung	27
1.4.6.	Elimination von Toluol, Xylol und n-Butylacetat	27

3.	Methodik	29
3.1.	Versuchspersonen	29
3.2.	Belastungskammer	30
3.3.	Versuchsablauf	32
3.4.	Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben	32
3.5.	Gaschromatographisches Verfahren	33
3.5.1.	Allgemeines	33
3.5.2.	Gaschromatographische Auftrennung der untersuchten Kohlenwasserstoffe...	34
3.5.3.	Überprüfung des Analysenverfahrens der Kohlenwasserstoffe	35
3.6.	Statistische Auswertung	36
4.	Ergebnis	37
4.1.1.	Einzelwerte für Toluol	37
4.1.2.	Einzelwerte für Xylol	38
4.1.3.	n-Butylacetat in in-vitro und in in-vivo - Versuchen	40
4.2.	Graphische Darstellung der Ergebnisse	41
4.2.1.	Toluol	41
4.2.2.	Xylol	42
4.2.3.	n-Butylacetat in-vitro	43
4.3.	Errechnete Halbwertszeiten von Toluol und Xylol	46
4.4.	"Predicted Concentrations"	46
5.	Diskussion	47
5.1.	Diskussion verschiedener Nachweismethoden von Toluol und Xylol.....	47
5.1.1.	Metabolitennachweis im Urin	47
5.1.2.	Schadstoffnachweis in der Ausatemluft	47
5.1.3.	Schadstoffnachweis im Blut	47
5.2.	Diskussion verschiedener Halbwertszeiten	48
5.2.1.	Diskussion verschiedener Kompartimente	48
5.2.2.	Unterschiedliche Halbwertszeiten	48
5.3.	n-Butylacetat	49
5.4.	Toluol und Xylol	49
5.4.1.	BAT-Werte	49
5.4.2.	Halbwertszeiten von Toluol und Xylol im Literaturvergleich	50
5.5.	Empfehlung für weitere Forschung	50
5.5.1.	n-Butylacetat	50
5.5.2.	Interaktionen mit anderen Stoffen	50
5.5.3.	o-Cresol als Toluolmetabolit im Urin	50
5.5.4.	Weitere bestimmung physikalischer Grundlagen	51
6.	Zusammenfassung	52
7.	Literatur	53
8.	Anhang	61
8.1.	Tabellen.....	61
8.2.	Abbildungen	62
8.3.	Abkürzungen	63
8.4.	Lebenslauf	64

1. Einleitung, Bisherige Erkenntnisse
- 1.1. Anfänge und jetzige Bedeutung organischer Lösungsmittel
Betroffener Personenkreis

Wasser war über Jahrtausende das einzig verfügbare Lösungsmittel für Farben und Klebstoffe aus Mineralien und Pflanzen. Der Beginn der Kohlenchemie zu Anfang des 19. Jahrhunderts bedeutete eine wichtige Zäsur. Bei der Verkokung der Steinkohle entsteht als Nebenprodukt Steinkohleteer. Aus der Leichtölfraction (80 - 170 °C) dieses ursprünglich nur schwer zu verwertenden Restes gewinnt man durch fraktionierte Destillation neben etlichen anderen Aromaten Toluol und Xylol. Bis in jüngerer Zeit stellte man auf diese Weise die Hauptmenge an sogenanntem technischen oder Handelstoluol her, das allerdings produktionsbedingt bis zu 15 % Benzol enthielt.

Historisch war das aus Steinkohleteer destillierte Naphthalin das erste in der Gummi-verarbeitenden Industrie verwendete Lösungsmittel. Seitdem vervielfachten sich die produzierten Mengen und die Anwendungsmöglichkeiten organischer Kohlenwasserstoffe. Das Statistische Bundesamt Wiesbaden gibt für 1981 eine Gesamtproduktion von Reintoluol (Benzolanteil kleiner 0,3%) in Höhe von 262692 t, für Xylol eine Gesamtmenge von 203320 t und für n- und iso-Butylacetat von 66334 t an. Allein der Wert der chemisch einheitlichen aromatischen Kohlenwasserstoffe, also ohne Derivate, summiert sich 1981 auf über zwei Milliarden Mark (73).

Toluol wird in großtechnischen Mengen zu Diisocyanaten verarbeitet, die mit Polyalkoholen Polyurethane bilden und Grundlage von Hart- und Weichschäumen sind. Aus Toluol werden Kunstleder, Lacke und Farben, Klebstoffe und Substanzen wie Benzoesäure, Trinitrotoluol, Chloramin T und Saccharin hergestellt.

Toluol dient als Lösungsmittel für natürlichen und künstlichen Gummi, für Teer, Asphalt, Acetylcellulose, für Farben und Lacke. Toluol ist Hauptlösungs- und Verdünnungsmittel in der Druckindustrie. o-Xylol wird hauptsächlich für die Erzeugung von Phthalsäure eingesetzt, die zur Herstellung von Weichmachern, Alkyl- und Polyesterharzen sowie zahlreicher Feinchemikalien dient.

Aus p-Xylol gewinnt man Terephthalsäure. Durch Kondensation mit Dialkoholen entstehen daraus Polyesterfasern, die 1975 bereits 46% der gesamten Chemiefaserproduktion ausmachten. Ähnlich wie Toluol dienen Xylol-Gemische als Verdüner für Farben und Lacke und als Lösungs-, Säuberungs- und Entfettungsmittel in der Gummi- und Druckindustrie.

Aufgrund ihrer guten Lösungseigenschaften für eine Vielzahl organischer Substanzen, ihrer geringen Löslichkeit in Wasser, ihres hohen Dampfdrucks, ihrer chemischen Beständigkeit wie auch ihrer Preisgünstigkeit haben die Aromaten Toluol und Xylol eine wichtige industrielle Bedeutung.

Die große arbeitsmedizinische Bedeutung des Carbonsäureesters n-Butylacetat resultiert aus seiner breiten Verwendung als Lösungsmittel (-bestandteil) für Nitrocellulose und verschiedene Harze in der Lackindustrie. Darüberhinaus löst die Substanz auch schon in geringen Konzentrationen eine erhebliche subjektive Beeinträchtigung aus. In der Lebensmittelindustrie dient n-Butylacetat als Aromastoff für "Bananengeschmack".

Aromatische Kohlenwasserstoffe sind in den Industriestaaten, vor allem durch Otto-Motoren bedingt, ubiquitär verbreitet. P. Walter (nach 12) schätzt für 1976 die Toluolemission in den USA auf 1850000 metrische Tonnen, wozu sich noch eine industrielle Produktion von 660000 t adiert. Zu Spitzenverkehrszeiten wurden 1973 in Toronto 0,03 ppm mit Einzelwerten bis zu 0,18 ppm gemessen. Diese liegen schon fast im Bereich der Geruchsschwelle für Toluol (ca 1,2 bis 2,5 ppm (18)). Auch bei nichtexponierten Versuchspersonen sind Bluttoluolspiegel bis zu 120 µg/l nachzuweisen (2,4). D. Szadkowski, R. Pett, J. Angerer, A. Manz und G. Lehnert nehmen deswegen 150 µg/l als obere Normgrenze an (76).

Das Umweltbundesamt gibt nach Angerer (3) die Kohlenwasserstoffemission durch Kraftfahrzeuge für 1975 mit 760000 t an. Dazu kommen noch die durch Verbrennung von Heizöl emittierten Aromaten. Halket und Angerer haben 1980 an den Hauptverkehrsstraßen von Hamburg Benzol-, Toluol- und Xylolkonzentrationen bis zu 176 ppb, 656 ppb und 354 ppb gemessen (nach 3).

Arbeitsmedizinisch bedeutsamer ist jedoch die Belastung durch Aromaten für Personengruppen, die diesen Stoffen während der Produktion und Weiterverarbeitung ausgesetzt sind. Betroffen sind eine Vielzahl von Chemiearbeitern, Maler, Lackierer, Lederarbeiter u.a.. Auch jeder gehäufte Umgang mit Klebstoffen kann die Belastung durch Lösungsmittel in einen arbeitsmedi-

nisch relevanten Bereich bringen. Historisch wird schon aus dem antiken Griechenland über absichtliches Inhalieren euphorisierender Chemikalien berichtet (nach 16). Aber erst die allgemeine Verfügbarkeit von Klebstoffen führte zu einem rasanten Anstieg von Lösungsmittelabusus ("Schnüffeln"). So haben nach Angaben von K. Nomiyama und H. Nomiyama (51) 1969 ca 3% der japanischen Oberschüler Erfahrungen mit "Thinner sniffing". "Schnüffeln" wurde erstmals in den 40-ziger Jahren klinisch erwähnt und in den sechziger und siebziger Jahren unter Jugendlichen zur Mode- und Ersatzdroge.

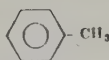
1.1.2. Chemie der Lösungsmittel

1.1.2.1. Toluol

Toluol wurde erstmals aus Tolubalsam destilliert. Inzwischen wird es überwiegend aus Erdöl extrahiert, wie auch die meisten anderen Aromaten. 1970 gewann man in den USA 90%, in der BRD 65% des Toluols aus Erdöl. Das Statistische Bundesamt Wiesbaden gibt für 1981 die Herstellung aromatischer Kohlenwasserstoffe mit 239000 t auf Kohlebasis und 681000 t auf Petrobasis an. Seit etwa 1955 ist es möglich, der Industrie ausreichende Mengen an Reintoluol zu Verfügung zu stellen, in denen der Benzolanteil auf maximal 0,3% reduziert ist.

Toluol wird heute industriell entweder aus der C_7 - Fraktion der Crackbenzine oder des Erdöls durch Aromatisierung bei etwa 500 °C unter Druck (katalytisches Reforming - Verfahren) oder durch Einwirken von Wasserstoff auf Benzoylchlorid bei Calciumoxidkontakt gewonnen. Toluol ist eine farblose, klare, brennbare Flüssigkeit mit aromatischem Geruch. Der chemische Name ist Methylbenzol, die Summenformel lautet $C_6H_5 - CH_3$.

Strukturformel:



Molekulargewicht.....	92,13
Schmelzpunkt.....	-95,0 °C
Siedepunkt bei 101,3 kPa.....	110,6 °C
Dampfdruck bei 25 °C.....	3,73 kPa
Dichte.....	0,886

Tabelle 1: Physiko-chemische Daten von Toluol

Im Wasser sind etwa 6,5 mmol/l bei 20 °C löslich. In Aceton löst sich Toluol vollständig, mischbar ist es mit Athanol, Diäthyläther, Benzol.

1.1.2.2. Xylol

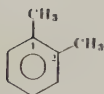
Xylol, auf die gleiche Art wie Toluol gewonnen, liegt als ein Gemisch von ortho-, para- und meta-Xylol vor. Dazu kommt ein unterschiedlich großer Anteil von Äthylbenzol. Im Durchschnitt beträgt der m-Xylol - Anteil ca 50%, o- bzw p-Xylol machen jeweils etwa 25% aus, während der Äthylbenzolanteil zwischen 6% und 20% schwankt. Allerdings vermerken zwei Autoren einen Äthylbenzolanteil von über 40% (6,29).

Die früher schwierige Trennung der drei Isomere wird heute großtechnisch in zwei Stufen durchgeführt. Das höher siedende o-Xylol wird in Kolonnenapparaten abgetrennt und das p-Xylol aus dem Gemisch mit m-Xylol ausgefroren. Xylole sind farblose, klare, brennbare Flüssigkeiten mit aromatischem Geruch. Der chemische Name ist Dimethylbenzol.

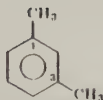
Die Summenformel lautet $C_6H_4 - (CH_3)_2$.

Strukturformel:

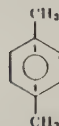
o-Xylol



m-Xylol



p-Xylol



	Molge- wicht	Schmelz- punkt	Siede- punkt	Dichte	Dampfdruck
o-Xylol	106,2	-25,0 °C	143,6 °C	0,8802	0,65
m-Xylol	106,2	-47,9 °C	139,2 °C	0,8642	0,80
p-Xylol	106,2	14,0 °C	138,4 °C	0,8611	0,85

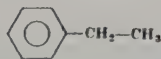
Tabelle 2: Physiko-chemische Daten von Xylenen

Das Löslichkeitsverhalten der Xylole ähnelt dem des Toluols.

§1.1.2.3. Äthylbenzol

Äthylbenzol, das unter anderem Ausgangspunkt der Styrolsynthese ist, hat die Summenformel $C_6H_5-C_2H_5$.

Strukturformel:



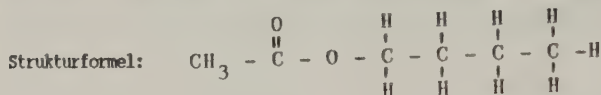
Molekulargewicht.....	106,2
Siedepunkt bei 101,3 kPa.....	136,2 °C
Dichte bei 25 °C.....	0,867

Tabelle 3: Physiko-chemische Daten von Äthylbenzol

1.1.2.4. n-Butylacetat



n-Butylacetat ist, wie alle niedrigen Glieder der Carbonsäureester eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit mit fruchtartigem Geruch. Es entsteht entweder durch Veresterung der Carbonsäure in einer Gleichgewichtsreaktion oder durch Umsetzung von Säurechloriden oder -anhydriden in einem Additions - Eliminierungsmechanismus. Die Summenformel lautet $C_6H_{12}O_2$.



Molekulargewicht.....	116,15
Schmelzpunkt.....	-77,0 °C
Siedepunkt bei 101,3 kPa.....	121,0 °C
Dichte bei 25 °C.....	0,882

Tabelle 4: Physiko-chemische Daten von n-Butylacetat

Umrechnungsfaktoren:

Toluol.....	0,267 ppm = 1	mg/m³
	1	ppm = 3,74 mg/m³
Xylol.....	0,230 ppm = 1	mg/m³
	1	ppm = 4,35 mg/m³
n-Butylacetat.....	0,211 ppm = 1	mg/m³
	1	ppm = 4,74 mg/m³

Tabelle 5: Umrechnungsfaktoren für Toluol, Xylol und n-Butylacetat

1.1.3. Metabolismus von Toluol, Xylol und n-Butylacetat

1.1.3.1. Toluol

Toluol wird von den Monooxygenasen in den Mikrosomen der menschlichen Leberparenchymzellen in einer Cytochrom P-450 - abhängigen Reaktion an der Methylgruppe hydroxyliert. Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen setzen es dann schnell über die Zwischenstufen Benzylalkohol und Benzylaldehyd zu Benzoesäure um. Im Hauptabbauweg wird diese mit Glycin konjugiert zur Hippursäure und damit harngängig. 10% bis 20% werden im Nebenabbauweg mit Glucuronsäure verbunden und als Benzoylglucuronid ebenfalls über die Nieren ausgeschieden.

Wird bei Ratten das Cytochrom P-450 - System durch Phenobarbitalgabe induziert, verkürzt sich die Halbwertszeit von Toluol signifikant. Auch die Beeinträchtigung der ZNS-Funktionen durch Toluol geht deutlich zurück (81). Quantitativ bedeutungslos ist der Toluol-Abbau über eine Ring-Hydroxilierung, wobei o-, m- und p-Cresole entstehen. o-Cresol wird in einer Größenordnung von 0,04% bis zu 0,11% des resorbierten Toluols nachgewiesen, p-Cresol zu 0,4% bis 1,1% (24,81). Diese werden sulfuriert oder glucuronidiert und dann über die Harnwege ausgeschieden. Der Cresolnachweis im Urin hat möglicherweise eine arbeitsmedizinische Bedeutung als Indikator einer Toluolbelastung.

Toluol wird wegen seiner hydrophoben Eigenschaften nur in minimalen Mengen (0,06% (81)) unverändert von den Nieren ausgeschieden. Folgendes von Angerer (3) zusammengestelltes Schema zeigt

den heutigen Kenntnisstand der Toluol-Metabolisierung im menschlichen Organismus:

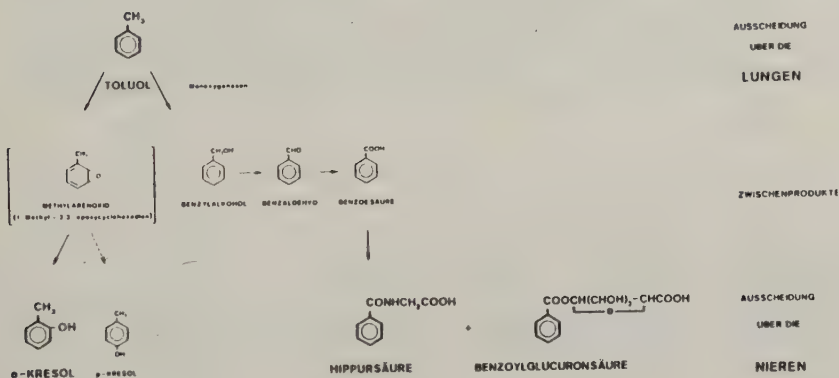


Abbildung 1: Schema der Toluol-Metabolisierung im menschlichen Organismus (nach Angerer)

Ca 2% des aufgenommenen Toluols werden über die Galle in den Verdauungstrakt weitergeleitet, dort jedoch größtenteils wieder resorbiert. In den Faeces sind nur Spuren nachzuweisen. Eine Ausscheidung über die Haut ist nicht dokumentiert. Sie dürfte auch unter den derzeitigen Nachweisgrenzen für Toluol liegen. Freie Benzoesäure wird im Urin nach Toluolbelastung nur in minimalen Mengen gefunden. Als Parameter der Kohlenwasserstoffexposition ist sie ungeeignet, da sie einerseits von alimentären Einflüssen abhängig, andererseits Teil des endogenen Stoffwechsels (Abbau von Phenylalanin) ist (17).

1.1.3.2. Xylol

Die Metabolisierung von Dimethylbenzol verläuft weitgehend analog der von Toluol. Im Hauptabbauweg werden die Xylole nach der Cytochrom P-450 - abhängigen Monooxygenierung von Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen zu den o-, m- und p-Isomeren der Methylbenzoesäure oxidiert. Je nach Induktion spielt auch die Hydroxylierung im "Microsomal Ethanol Oxidizing System" (MEOS) eine Rolle. Mit Glycin konjugiert erscheint die Methylbenzoesäure als Methylhippursäure im Harn. Am Ring hydroxylierte Xylole werden zu o-, m- und p-Xylenolen (Dimethylphenole) umgesetzt (27). Führt man Versuchstieren große Mengen Xylol zu, ist im Urin auch freie Methylbenzoesäure nachzuweisen (81).

Unverändert abgeatmet wird Xylol in geringerer Menge als Toluol. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 5% und 15% (27,29,81). Über 90% der resorbierten Xylolmenge wird als Methylhippursäure im Urin ausgeschieden. Am Ring hydroxylierte Xylenole erscheinen im Urin mit 0,86% als o-Xylenol, mit 1,98% als m-Xylenol und mit 0,05% als p-Xylenol (81). Insgesamt hat die

Ringhydroxylation der Xylole einen Anteil von 2% bis 4% an der gesamten Metabolisierung. Nach R. Toftgard und J.A Gustafsson (81) wird o-Xylol im Urin fast ausschließlich als freie Toluolsäure oder sulfatiert ausgeschieden. Folgendes von Angerer (3) zusammengestelltes Schaubild zeigt den heutigen Kenntnisstand über die Xylol-Metabolisierung im Menschen:

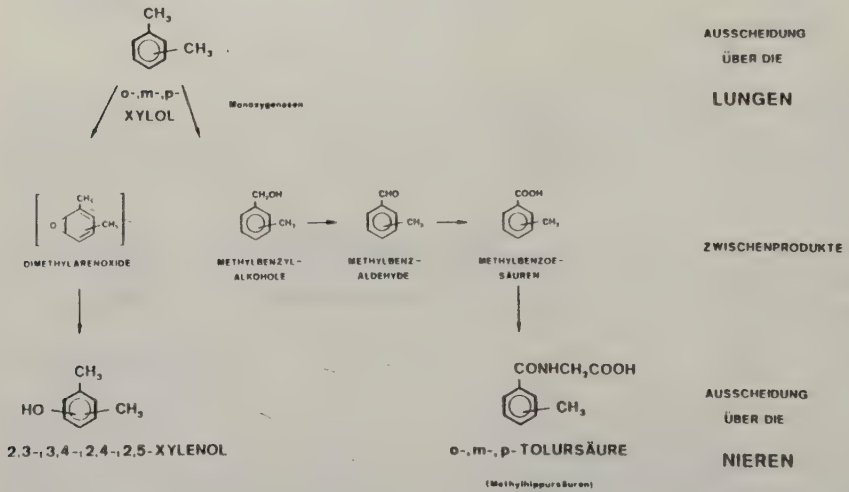


Abbildung 2: Schema der Xylol-Metabolisierung im menschlichen Organismus (nach Angerer)

1.1.3.3. Äthylbenzol

Äthylbenzol wird zum weit überwiegenden Teil unter Oxidation der aliphatischen Seitenkette in Mandelsäure und Phenylglyoxysäure umgewandelt. Beide im Harn ausgeschiedenen Säuren stehen untereinander in einem Redox-Gleichgewicht. Der Abbau des Äthylbenzols verläuft über die Oxidation am C₁-Atom unter Bildung von Methylphenylcarbinol und nachfolgenden Oxidationen des C₂-Atoms. Laut Angerer wird Äthylbenzol in geringem Umfang auch am aromatischen Kern angegriffen. Dann wird o-Äthylphenol gebildet und im Harn ausgeschieden. Folgendes Schaubild zeigt den heutigen Kenntnisstand der Äthylbenzol-Metabolisierung im Menschen (3):

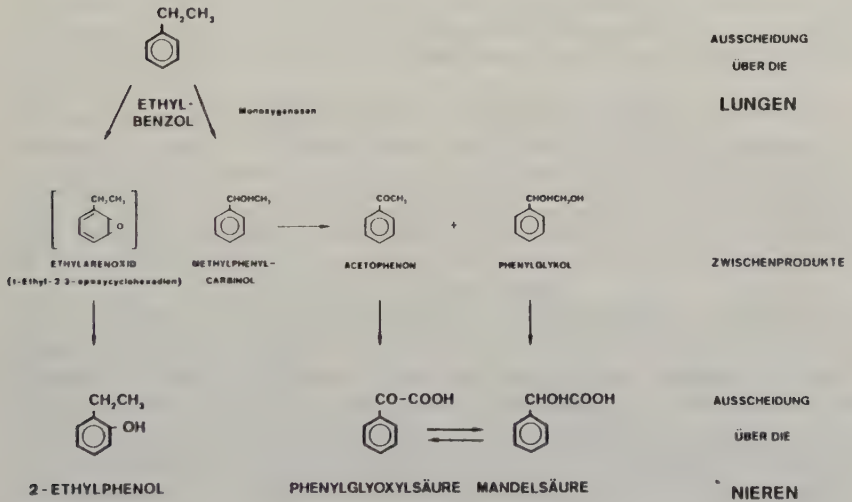


Abbildung 3: Schema der Äthylbenzol-Metabolisierung im menschlichen Organismus (nach Angerer)

§1.1.3.4. n-Butylacetat

Zur Metabolisierung von n-Butylacetat im menschlichen Organismus gibt es in der Literatur kaum Angaben, es sei denn spärliche zur Verstoffwechslung von Butanolen. Eigene in-vitro - Versuche (7.2.3.) zeigten einen sehr raschen Abbau von n-Butylacetat im Vollblut. Die Butylacetate werden durch unspezifische Esterasen bereits im Blut zu n- und iso-Butanol und zu Essigsäure hydrolysiert. Letztere geht in den Citronensäurezyklus ein, während n- und iso-Butanol den bekannten Mechanismen des Alkoholabbaus unterworfen werden.

- 1.2. Arbeitsmedizinische Problematik durch Aromaten
- 1.2.1. Situation am Arbeitsplatz
- 1.2.1.1. Schadstoffaufnahme über die Atemwege

Die chemischen Eigenschaften (hoher Dampfdruck, Lipophilie) der besprochenen Lösungsmittel rücken die Schadstoffaufnahme per inhalationem in den Vordergrund. Deshalb ist die vorliegende Arbeit theoretisch wie auch experimentell auf diesen Belastungsweg ausgerichtet. Die Schadstoffaufnahme per ingestionem ist weniger relevant, da sie im arbeitsmedizinischen Bereich lediglich als Folge eines Unglücksfalls auftreten dürfte.

1.2.1.2. Schadstoffaufnahme über percutane Resorption

Eine größere Rolle spielt die percutane Resorption. Toluol und Xylol können beim Zubereiten von Farben und Lacken bzw. bei direkter Verwendung als Reinigungsmittel (Druckbereich) die Haut in größerem Umfang kontaminieren. Auch hohe Raumluftkonzentrationen sind hierbei nicht völlig vernachlässigbar.

Limitiert wird die percutane Resorption durch die Beschaffenheit der Haut und die physiko-chemischen Eigenschaften des Lösungsmittels, bzw. dessen Mischungsverhältnis.

Hauptbarriere der Haut ist das Stratum corneum. Entsprechend ändert sich der Resorptionsgrad mit zunehmender Keratinisierung der Haut. Er ist an den Händen vergleichsweise niedrig und an schwächer keratinisierten und follikelreicheren Arealen wie etwa die Kopfschwarte höher (56). V. Riihimäki zeigte 1979 (56), daß die Resorptionsquote von flüssigem Xylol, zu gleichen Teilen mit iso-Butanol und Wasser gemischt, der von reinem Xylol gleichkommt. Die Resorption sinkt jedoch auf etwa die Hälfte, wenn in dem Gemisch der Wasseranteil fehlt. Riihimäki führt das auf den dehydratisierenden Effekt von iso-Butanol zurück.

Eine vasodilatierende und die Kapillarpermeabilität steigernde Eigenschaft von Toluol und Xylol führt zu einem transienten Erythem. Ursache dafür ist ein tierexperimentell nachgewiesener Histamin-freisetzender Mechanismus.

Bestimmende Eigenschaft der Lösungsmittel selber ist deren Lipophilie. Riihimäki und P. Pfaffli wiesen 1978 nach, daß ein nur schwach lipophiler Stoff wie 1,1,1 - Trichloräthan im Vergleich zu Toluol und Xylol siebzehn mal weniger resorbiert wird (54).

Auch der Phasenzustand spielt eine Rolle. Allgemein gilt, daß die Permeabilitätskonstanten der Gase beachtlich höher sind als die entsprechenden Werte der Kohlenwasserstoffe in flüssiger Phase. Dampfförmiges Xylol permeiert, gemessen an der Konzentration, um den Faktor 10 besser als flüssiges Xylol.

Praktische arbeitsmedizinische Konsequenzen hat auch die von verschiedenen Autoren festgestellte erhöhte Resorption bei einer Vorschädigung der Haut (31,54). Atopiker haben auch ohne manifeste Hautläsion eine zwei- bis dreifach höhere systemische Resorptionsquote als Gesunde. In einem Fall führte ein 15-minütiges Eintauchen einer Hand in flüssiges Xylol nach jahrelangem beschwerdefreien Intervall zu einem behandlungsbedürftigen toxischen Ekzem.

Riihimäki et al exponierten 1978 Versuchspersonen für 3,5 Stunden mit 600 ppm; eine pulmonale Resorption wurde mit Aktivkohle-Filtermasken verhindert. Die systemische Resorption entsprach einer Schadstoffaufnahme per inhalationem bei einer Raumluftkonzentration von etwa 10 ppm Toluol und Xylol (54). J. Engström, V. Husmann und V. Riihimäki ließen 1977 ihre Versuchspersonen die Hände für 15 Minuten in flüssiges Xylol tauchen und ermittelten eine systemische Resorptionsquote, wie sie bei einer pulmonalen Aufnahme bei etwa 100 ppm Raumluftkonzentration zu erwarten gewesen wäre. Die percutane Aufnahmerate bestimmten sie mit $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ (31). Damit liegen sie fast gleich mit R.R. Lauwerys, T. Dath, J.M. Lachapelle, J.P. Buchet und H. Roels, die 1978 auf einen Mittelwert von $2,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ kamen (42).

1.2.2. Gesetzliche Grundlagen

Die "Verordnung über gefährliche Arbeitsstoffe" (ArbStoffV, 1981, bayr. GefahrStoffV, 1986) nimmt für die Prävention von Berufskrankheiten durch gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe eine Schlüsselrolle ein. Sie koordiniert Unfallverhütungsvorschriften, berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen und andere Regelungen, etwa der "Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft".

Eine grundlegende Forderung der ArbStoffV ist es, zum Schutz der Arbeitnehmer den jeweils neuesten Stand arbeitsmedizinischer Kenntnisse miteinzubeziehen. Der "Ausschuß für gefährliche Arbeitsstoffe" (AgA) beim Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung hat diese Ergebnisse in sogenannte "Technische Regeln für gefährliche Arbeitsstoffe" (TRGA) zu fassen.

Der zentrale Begriff der ArbStoffV ist die "Einwirkung". Entsprechend der TRGA 101 ist eine Einwirkung im Sinne der Verordnung überall dort anzunehmen, wo das Risiko besteht, daß ein gefährlicher Arbeitsstoff akut oder chronisch eine Gesundheitsschädigung verursacht.

Zur Evaluierung dieses Risikos bieten sich zwei Ansätze an:

- a) "ambient monitoring" erfaßt Schadstoffkonzentrationen in der Luft des Arbeitsplatzes, stationär oder personengebunden
- b) "biological monitoring" bestimmt schadstoffrelevante Parameter oder die Schadstoffe selber im biologischen Material.

1.2.3. Ambient monitoring

1.2.3.1. MAK-Werte

Die "maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen" (MAK-Werte) werden von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) aufgestellt.

Man versteht darunter die "höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei achtstündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt" (3). MAK-Werte sind als Mittelwerte über eine achtstündige Arbeitszeit definiert. Die im betrieblichen Alltag häufig auftretenden Konzentrationsschwankungen werden durch zusätzliche Begrenzung von Spitzenwerten erfaßt. Laut Mitteilung XXII der Senatskommission zur Prüfung gefährlicher Arbeitsstoffe sind die Obergrenzen der 8-Stunden - Mittelwerte wie folgt festgelegt:

Toluol.....	100 ppm
Xylol.....	100 ppm
Athylbenzol.....	100 ppm
n-Butylacetat.....	200 ppm

Tabelle 6: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen von Toluol, Xylole, Athylbenzol und n-Butylacetat

1.2.3.2. TRK-Werte

Für cancerogene Stoffe (z.B. Benzol) können keine arbeitsmedizinisch unbedenklichen Grenzwerte festgelegt werden. Man behilft sich mit den "Technischen Richtkonzentrationen" (TRK-Werte), die das "gesundheitliche Risiko der Beschäftigten soweit wie möglich herabsetzen" sollen. Diese orientieren sich an den derzeitigen ökonomischen und sicherheitstechnischen Möglichkeiten und sind anders als die MAK-Werte als Jahresmittelwerte konzipiert. Der TRK-Wert für Benzol beträgt 8 ppm.

1.2.3.3. Problematik der MAK-Werte

Die Meßwerte des ambient monitoring geben den Anteil an der auf den Beschäftigten einwirkenden effektiven äußeren Exposition wieder, der über die Atemwege aufgenommen werden kann. Die Raumluftmessung dient als Basis der Beurteilung der Notwendigkeit oder Entbehrlichkeit arbeitssicherheits technischer Maßnahmen. Die Gegebenheiten des Arbeitsplatzes werden objektiviert. Werden die MAK-Werte nicht überschritten, gilt das als Hinweis auf die fehlende Gefährdung des gesamten Kollektivs.

Gravierenster Nachteil des ambient monitoring ist dessen mangelnde Aussagekraft über die individuelle Belastung. "Personal air sampling" erlaubt zwar eine bessere Annäherung an die individuell aufgenommene Schadstoffmenge, mißt aber nicht die effektive innere Exposition. Überdies werden Einflüsse wie unterschiedliche Atemminutenvolumina und physischer Aktivitätszustand, Hautresorption und eventuelle gastrointestinale Aufnahme nicht berücksichtigt. Nicht zu vernachlässigen sind die mit der Vielzahl von Messungen, mit Lagerung und Transport verbundenen Probleme der Raumluftauswertung.

1.2.4. Biological monitoring

1.2.4.1. Biological monitoring in der Ausatemluft

Ausatemluftproben werden bei nur geringfügiger Belastung der Probanden gewonnen. Es gibt kein Mengenproblem und die gaschromatographische Auswertung ist unkompliziert. Die Entnahme endexpiratorischer Alveolarluft setzt allerdings eine gewisse Motivation voraus.

Dieses Verfahren konnte sich nicht durchsetzen, da zumindest am Arbeitsplatz die technischen Voraussetzungen einer befriedigend genauen Bestimmung fehlen: Transport und Lagerung (Wandabsorption an den bisher verwendeten Sammelgefäßen), präzise Entnahme. In eigenen Vorversuchen ergaben sich deutliche Diskrepanzen zwischen parallel entnommenen Blut- und Ausatemluftproben.

1.2.4.2. Biological monitoring im Blut

Die Schadstoffkonzentration des Bluts stellt derzeit die analytisch wie diagnostisch valideste Möglichkeit dar, eine Aromatenexposition zu objektivieren. Der Aromatenspiegel des in der Regel venös entnommenen Blutes steht innerhalb enger Grenzen im Gleichgewicht zur Konzentration der Schadstoffe im drainierten Gewebe und zeigt damit ein gesundheitliches Risiko direkt an. Die Einflußmöglichkeiten auf das Analyseergebnis sind beim Blut geringer als bei anderen Untersuchungsmaterialien.

Nachteilig ist die invasive Art der Probengewinnung. Sie verhindert eine generelle Anwendung auf Dauer bei großen Kollektiven. Die Entnahme von Blutproben erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn nach Ausschöpfung aller anderen Möglichkeiten arbeitsmedizinischer Prophylaxe und Diagnostik die Notwendigkeit einer individuellen Risikoabschätzung verbleibt.

1.2.4.3. Biological monitoring im Harn

Urin ist ein gängiges Untersuchungsmaterial im Rahmen des biological monitoring gefährlicher Arbeitsstoffe allgemein, und von Benzol, Toluol und Xylol (BTX-Aromaten) im besonderen. Die Bestimmung der Stoffwechselprodukte dieser Aromaten, der Phenole und der aromatischen Carbonsäuren, im Harn bildet bis heute die Grundlage des biological monitoring für diese Substanzen. Hinderlich dabei sind die Aufnahme unterschiedlicher Flüssigkeitsmengen, individuelle Unterschiede in der Nierenfunktion und die Schwierigkeit, einen 24-Stunden - Urin zu gewinnen. Auch der jeweilige Metabolisierungsweg kann die analytische Validität von Metabolitenkonzentrationen im Urin beeinträchtigen. So wird der arbeitsmedizinische Grenzwert des Toluol-Metaboliten Hippursäure von 2,5 g/l Urin durch benzoessäurereiche Nahrung leicht überschritten (76). Verschiedene Schadstoffe führen mitunter zu gleichen Stoffwechselprodukten im Harn: Äthylbenzol und Styrol werden gemeinsam zu Phenylglyoxylsäure bzw Mandelsäure metabolisiert.

1.3. Gesundheitliche Gefährdung durch Toluol, Xylol und n-Butylacetat

Toluol als Ersatzsubstanz für das myelotoxische Benzol ist wegen seiner weiten Verbreitung der am besten untersuchte aromatische Kohlenwasserstoff. Die Pathogenität der Xylole ist nicht so gründlich erforscht. Die enge chemische Verwandtschaft von Toluol und Xylenen legt allerdings ein ähnliches Verhalten in biologischen Systemen nahe. Deshalb zeigen wir die gesundheitlichen Risiken hauptsächlich anhand von Toluol auf; Xylole werden nur im Einzelfall erwähnt. Unmittelbar vital bedrohliche Konzentrationen kommen am Arbeitsplatz praktisch nur bei Unfällen vor. Solche sind beschrieben (24), aber ohne exakte Daten der Raumluftkonzentration, Dauer der Exposition oder der tatsächlich inkorporierten Menge an Schadstoffen. Beim "Schnüffeln" werden neben Toluol und Xylol etliche andere Kohlenwasserstoffe, etwa Aceton, Trichloräthylen, Tetrachlorkohlenwasserstoff und Styrol mit inhaliert. Auch Polytoxikomanie und Alkoholabusus, beides häufig mit "Schnüffeln" verbunden, erschweren eine genaue Zuordnung psychischer wie organischer Störungen zu einer Noxe. Laborversuche bis zur 3-4 - fachen Höhe des MAK-Wertes erlauben in Verbindung mit Tierexperimenten Extrapolationen. Jedoch können die Ergebnisse tierexperimenteller Studien nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden. A. Carlsson ermittelte 1981 eine dreifach höhere Xylolkonzentration im subcutanen Fettgewebe von Ratten (20) im Vergleich zu J. Engström und R. Bjurström, die 1978 vergleichbare Untersuchungen an Menschen durchführten (29). Nicht nur die je nach Art graduell verschiedene Enzymsstattung, sondern auch physiologische Parameter wie differierende Alveolarvolumen/Körpergewicht - Quotienten, unterschiedliche Körpertemperaturen sowie Atem- und Herzfrequenzen beeinflussen die Ergebnisse.

1.3.1. Letalität und Altersabhängigkeit

Die LD_{50} hängt von diversen Variablen ab: Dauer der Exposition, Schadstoffkonzentration in der Raumluft, Spezies, Alter, Geschlecht und Aktivitätszustand während der Belastung. Dazu kommen Interaktionen mit anderen Substanzen. Pryor et al. berichteten 1978, daß Dimethylsulfoxid die LD_{50} von Toluol um den Faktor 10 senkt. Die gleichzeitige Applikation von Heptan wiederum erhöht sie um das dreifache (nach 12). Einen additiven Effekt stellten Withey und Hall 1975 bei einer Mischung von Toluol und Perchloräthylen fest (nach 12).

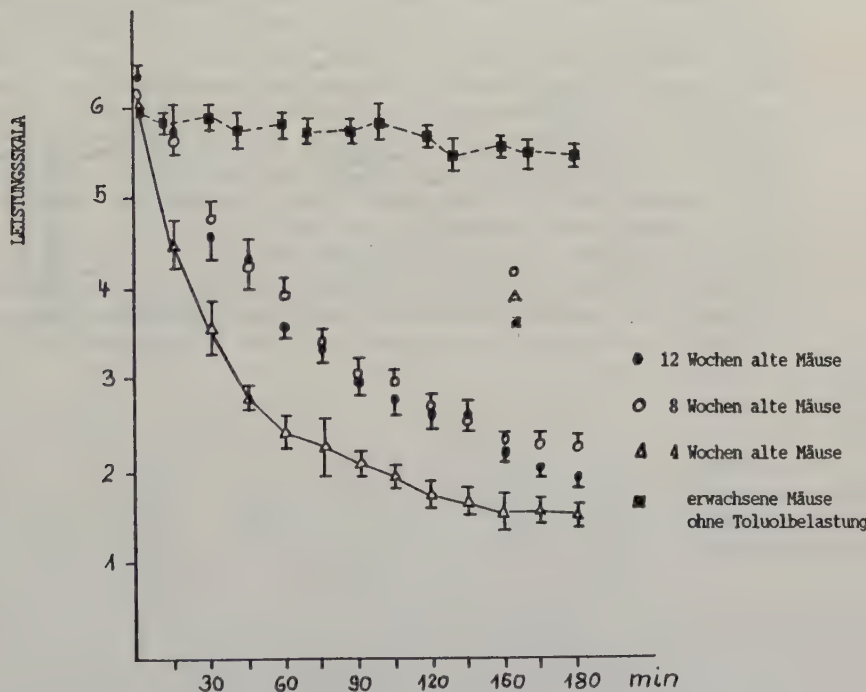


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen toluolinduzierter (200 ppm) Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens von Mäusen und deren Alter in Abhängigkeit von der Zeit (16)

Svirbely et al. bestimmten 1943 die LD_{50} für Mäuse bei 5300 ppm Toluol über 8 Stunden (nach 16). Bei Versuchen von Kojima und Kobayashi mit 20000 ppm Toluol verendeten 50% der Versuchsratten innerhalb von 50 Minuten (ebenda). Bruckner und R.G. Peterson berichteten 1981, daß bei 12000 ppm Toluol Mäuse und Ratten nach 10 Minuten bewußtlos werden (16). Die gleichen Autoren belegten die Altersabhängigkeit der Toluolwirkung. Junge Mäuse zeigten eine deutlichere ZNS-Wirkung als ausgewachsene, sie reagierten auch empfindlicher als junge Ratten (16).-

1979 exponierten Contreras et al. Katzen mit 12000 bis 52000 ppm Toluol. Diese reagierten innerhalb von zwei Minuten mit Unruhe, Blind-Umhergeschlagen, Niesen, Ataxie und Kollaps (nach 12). Bei Versuchen von Pryor et al. 1978 zeigten mit 6400 ppm Toluol belastete Ratten zuerst Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie und nach vier Stunden Lähmungen und Bewußtlosigkeit. Bei 8300 ppm trat Ataxie nach 9 Minuten ein, unter 26700 ppm nach drei Minuten (nach 12). Eine intraperitoneale Injektion von 1,3 ml/kg Körpergewicht führt laut Schuhmacher und Grandjean bei 50 % von Mäusen zum Tode (nach 37). Nach Versuchen von Pryor et al. entsprechen 40000 ppm Toluol einer LD_{50} für Ratten innerhalb von 4 Stunden. Schätzungen der LD_{50} beim Menschen basieren auf Unfallrekonstruktionen und auf letal verlaufenen Fällen von Lösungsmittelabusus. V. Baas untersuchte 1970 110 Fälle von "Sudden Sniffing Death" (10). Er folgert, daß die betroffenen Personen nicht infolge zentraler Atemlähmung erstickt sind. Ihr Tod war eine individuelle Reaktion auf das Lösungsmittel selbst, im Sinne eines kardiovaskulären Kollaps. Dieser ist bei entsprechend disponierten Personen schon in relativ niedrigen, sonst allenfalls narkotisierend wirkenden Konzentrationen möglich (siehe auch 4.4.).

V. Baas' Untersuchungen stützten auch die Ergebnisse von Nomiyama et al. (51), die bei drei Fällen von "Sudden Sniffing Death" die letale Dosis auf ca 2000 ppm Toluolbelastung über 30 Minuten hin zurückrechneten. Kashima et al. fanden 1969 im Blut Verstorbener 79 µg/ml Toluol (nach 51), Furuta et al. ermittelten 1972 60 µg/ml (nach 51). Aus diesen Angaben rekonstruierten Nomiyama et al. Raumluftkonzentrationen von etwa 2450 ppm und 3250 ppm Toluol (51).

1.3.2. Wirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS)

Die gute Vaskularisation und der hohe Fettgehalt sind Ursache der toxischen Wirkung organischer Lösungsmittel auf das ZNS. Im arbeitsmedizinisch relevanten Bereich dominiert die durch Toluol und Xylol hervorgerufene Beeinträchtigung vor allem der höheren ZNS-Funktionen.

1981 zeigten Bruckner et al die Dosisabhängigkeit der ZNS-Beeinträchtigung. Diese wird immer deutlicher, je länger die Exposition dauert (16).

Abbildung 5 zeigt dieses mit 7 Wochen alten Mäusen gewonnene Resultat:

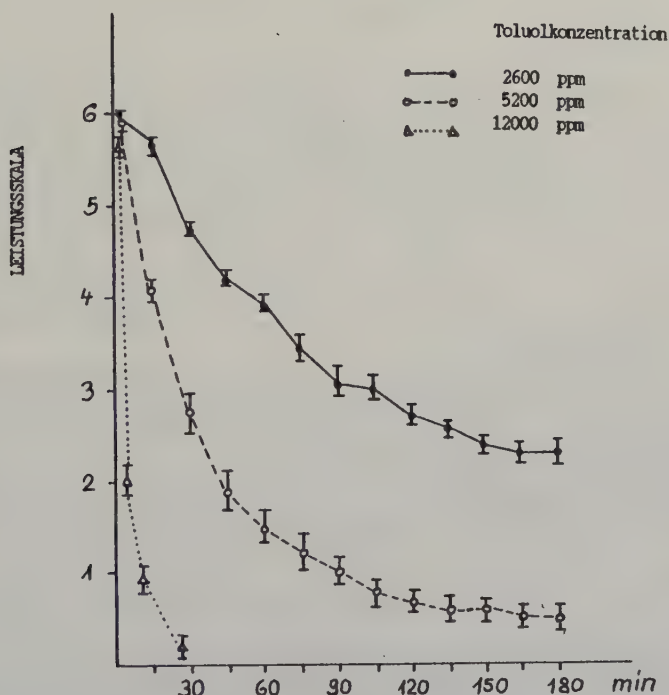


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Intensität der Toluolbelastung und Beeinträchtigung höherer ZNS-Funktionen in Abhängigkeit von der Zeit bei 7 Wochen alten Mäusen (16)

Die Wirkung von Toluol auf das ZNS tritt rasch ein, baut sich aber nach Expositionsende schnell wieder ab. Phenobarbitalgabe bewirkt bei Ratten trotz seiner enzyminduktiven Wirkung keine Erhöhung der LD₅₀ von Toluol. E.O. Longley berichtete über zwei Unfälle auf See, bei denen Raumluftkonzentrationen zwischen 10000 ppm und 30000 ppm Toluol auftraten. Die betroffenen Personen hatten akute Atembeschwerden und wurden innerhalb von zwei Minuten bewußtlos (44). Sugimoto nannte 1973 in einer Literaturübersicht über ansteigende Toluolbelastung folgende häufige Symptome (nach 12): Schwindel, Furcht, Euphorie, Indifferenz und Störungen des autonomen Nervensystems. C.P. Carpenter, D.L. Geary, R.C. Myers, D.J. Nachreiner, L.J. Sullivan und J.M. King belasteten Versuchspersonen mit 800 ppm Toluol und notierten Schläfrigkeit, Schwindel, Koordinationsstörungen, Mydriasis, Akkomodationsstörungen und Gangunsicherheiten (18). Benignus stellte in einer Übersicht "Health Effects of Toluene" (12) die Hypothese auf, daß niedrige Dosen eher depressorisch auf das ZNS wirken. Höhere Konzentrationen zeigen excitatorische Effekte.

Studien über die ZNS-Wirkung niedriger Toluolkonzentrationen ergaben widersprüchliche Resultate. Ein "organisches Psychosyndrom" diagnostizierten Münchinger et al. bei 21% bzw 40% der von ihnen untersuchten Typographen bzw Drucker nach chronischer Toluolbelastung (nach 12). Auch Lindström et al. fanden 1973 signifikante Störungen bei 180 exponierten Arbeitern, besonders deutlich bei psychomotorischen Tests (nach 12). Gamberale und Multgren belasteten junge Männer mit steigenden Toluolkonzentrationen und registrierten ab 300 ppm einen dosisabhängigen Anstieg der Reaktionszeit. Parallel dazu sank die Wahrnehmungsgeschwindigkeit (nach 12). Andere Autoren konnten auch bei chronischer Exposition keine signifikanten Beeinträchtigungen der ZNS-Funktionen durch Toluol nachweisen. So fanden Seppäläinen et al. 1978 im Vergleich mit einer Kontrollgruppe keine eindeutigen EEG-Veränderungen bei toluol-exponierten Beschäftigten (nach 12). Suzuki konnte sogar bei Konzentrationen zwischen 1000 ppm und 5200 ppm keine EEG-Veränderungen an seinen Versuchspersonen dokumentieren. Die Versuchsdauer war allerdings mit 10 bis 30 Minuten kurz (nach 12).

Im Gegensatz dazu ermittelten Takeuchi und N. Hisanaga 1972 bei toluol-exponierten Arbeitern pathologische EEG-Kurven mit herabgesetzten Krampfschwellen (nach 78). Die gleiche Forschergruppe wies 1977 anhand von EEGs auf toluolinduzierte Veränderungen des Schlafrhythmus von Ratten hin. 1000 ppm erleichterten den Eintritt der REM-Phasen, während 2000 ppm bis 4000 ppm die paradoxen Anteile des Schlafzyklus störten (78).

Als Peterson und Bruckner 1978 Mäuse mit 4000 ppm Toluol belasteten, nahm deren Lernvermögen mit zunehmender Expositions-dauer ab. Es kam zu keiner Gewöhnung (nach 12). Studien über das Lernverhalten und Reaktionszeiten des Menschen unter Toluolbelastung zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Die Mehrzahl der low-dose - Versuche wurden allerdings ohne physische Belastung durchgeführt. Konzentrationen bis zu 200 ppm führen nach Untersuchungen des "National Institute for Occupational Safety and Health" (NIOSH) zu keinem nachweisbaren Gesundheitsschaden. So ist in den USA ein Schwellenwert von 100 ppm Toluol festgelegt. Unter physischer Belastung fand Söderlund 1975 schon bei 100 ppm Toluol in der Raumluft leichte psychische Störungen bei seinen Probanden (nach 37). F. Gamberale, G. Anwall und H. Multgren belasteten 1973 Versuchspersonen mit Xylol 70 Minuten lang. In Ruhe kam es zu keinen Änderungen bei psychomotorischen oder kognitiven Tests. Bei physischer Aktivität verschlechtern sich die Testergebnisse deutlich (35). Allgemein werden Tests, die eine höhere Integrationsleistung des ZNS erfordern, eher beeinträchtigt als einfachere wie psychomotorische oder Reiz-Reaktions - Tests.

1.3.3. Wirkungen auf das Herz

1970 belasteten Taylor und Harris Mäuse mit Klebstoff-Dämpfen. Sie registrierten elektrokardiographisch Überleitungsstörungen wie verlängerte S-A und P-Q - Zeiten. Davon ausgehend postulierten sie einen Mechanismus des "Sudden Sniffing Death". Toluol kann Sinusbradykardie, einen kompletten A-V - Block und ein akutes Ventrikelfversagen auslösen (nach 37). Reinhard diskutierte 1971 eine mögliche Sensibilisierung des Herzgewebes gegenüber Katecholaminen durch Kohlenwasserstoffe (nach 37). Bei Toluolbelastung von Versuchstieren registrierten Morvai et Hudak und Peterson et Bruckner Tachykardien mit deutlichen EKG-Veränderungen (nach 12). Residualzustände sind weder bei akuter Toluolintoxikation, noch nach langjähriger Dauerbelastung beschrieben.

1.3.4. Wirkungen auf die Leber

Vereinzelte Berichte über Hepatitiden bei Lösungsmittelabusus sind wenig aussagekräftig. V. Ottingen beschrieb schon 1942, daß die Leber auf hohe Dosen Toluol mit Gewichtszunahme reagiert (nach 24). Die Metabolisierung von Lösungsmitteln verändert das Enzymmuster der Leber. Toluol wirkt induktiv auf das "Microsomal Ethanol Oxidizing System" (MEOS). 1977 belasteten Tahi et al. eine Woche lang Ratten acht Stunden mit 1000 ppm Toluol. Sie stellten einen signifikanten Anstieg der Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase fest (nach 24). Ungvary fand 1976 in ähnlichen Versuchen neben einem Anstieg der Succinatdehydrogenase morphologische Veränderungen der Leber. Die Mitochondrien, das glatte endoplasmatische Retikulum und Vakuolen im Zelleib waren vermehrt, die Kern/Zytoplasma - Relation verändert (nach 24). E. Haila (36) zeigte bei Versuchen mit Ratten eine Volumenreduktion von Zelle und Zellkern wie auch degenerative Veränderungen des rauen endoplasmatischen Retikulums. Letzteres erklärt sie mit einer toluolinduzierten Hemmung der Proteinsynthese. Untersuchungen über Leberschäden durch chronische low-dose - Exposition sind widersprüchlich. 1974 fanden Rosa et al. (nach 37) Leberfunktionsstörungen bei toluolbelasteten Arbeitern, andere Autoren konnten keine toluolinduzierten pathologische Befunde nachweisen (12,24,37). Einen bleibenden Leberschaden konnten wir mit der von uns durchgesehenen Literatur nicht belegen. Alle registrierten Veränderungen normalisierten sich innerhalb maximal zwölf Tagen nach Schadstoffkarenz.

1.3.5. Wirkungen auf die Niere

1974 beschrieben Taher et al zwei Fälle von hyperchlorämischer, hypokaliämischer tubulärer Azidose, die sich nach Toluolentzug normalisierte (nach 37). Massengale, Sokal und Press berichteten von Makrohämaturie, Pyurie und Proteinurie nach Toluolbelastung. In jedem Fall kam es nach Schadstoffkarenz zur restitutio ad integrum (nach 37). 1975 wurde bei einem Arbeitsunfall ein Arbeiter bewußtlos in einem mit Toluoldampf gefüllten Raum aufgefunden (nach 37). Reiser schilderte eine chemisch induzierte Pneumonie und eine Dehydratation mit einem kompletten Nierenversagen (ebenda). Der Autor nimmt an, daß das Nierenversagen durch die Dehydratation und eine Myoglobininurie bedingt war. Er konnte keine direkte Toluolwirkung auf die Niere erkennen. Eine adäquate Therapie behob das Nierenversagen.

1.3.6. Wirkungen auf das Blut und das blutbildende System

Wirkungen von Reintoluol auf das Blut und das blutbildende System beim gesunden Menschen sind nicht nachgewiesen. Ältere Berichte über Blutbildveränderungen lassen sich wohl auf den früher hohen Benzolanteil zurückführen (24). Powers diagnostizierte allerdings bei an Sichelzellanämie erkrankten Negern aplastische Anämie und schwere Erythrozytenhypoplasie, die er auf eine Toluolexposition zurückführt (nach 37). Trotz der Seltenheit dieser Erkrankung ergeben sich für den betroffenen Personenkreis möglicherweise arbeitsmedizinische Konsequenzen.

1.3.7. Mutagenität

Toluol und Xylol sind nach dem Stand der bisherigen Forschung nicht mutagen. Diskutiert werden allerdings Chromosomenanomalien. Forni et al. konnten 1971, ebenso wie Gerner-Schmidt et Friedrich 1978 Chromosomenanomalien weder bei toluolexponierten Arbeitern, noch in in-vitro - Studien, nachweisen. Dobrokhotov et Lyapko stellten im Gegensatz dazu bei Ratten unter sehr hohen Dosen Toluol Chromosomenaberrationen fest (alle nach 12). Möglicherweise steht eine Chromosomenschädigung durch Toluol in Zusammenhang mit den Cresolen als Abbauprodukt. Deren pathogene Potenz ist belegt (27).

1.3.8. Sonstige Wirkungen

Euler berichtete 1967 von zwei Frauen, die nach Exposition gegenüber Toluol- und Trichloäthylendämpfen mehrfach mißgebildete Kinder zur Welt brachten. Bei Mäusen war kein Fruchtschaden, aber eine Gewichtsverminderung der Foeten und eine Verkürzung der Tragzeit demonstrierbar. Hudak et Ungvary belasteten trächtige Ratten acht Tage lang ununterbrochen mit 400 ppm Toluol. Sie notierten 28% Totgeburten, die Überlebenden waren unauffällig (alle nach 12). Anfang der siebziger Jahre stellten verschiedene Autoren einen möglichen Zusammenhang zwischen Toluolexposition und Autoimmunerkrankungen zur Diskussion. Besonders erwähnt wurde das Goodpasture - Syndrom. Zweifelsfrei belegt ist diese Kohlenwasserstoffwirkung nicht (nach 37). Frei nannte 1968 Toluol als Co-Carcinogen bei Anthracen - induzierten Hauttumoren. Pounds konnte 1963 Urethan - induzierte Hauttumore durch Xylol-Applikation vergrößern. Er erklärt dies durch die unspezifische Irritationswirkung, die Xylol mit vielen anderen löslichen Kohlenwasserstoffen teilt (nach 27).

1.3.9. Gesundheitsgefährdung durch n-Butylacetat

n-Butylacetat reizt die Haut und die Schleimhäute unmittelbar. Die wesentlichen toxischen und narkotischen Wirkungen werden durch dessen Spaltprodukte, die Alkohole bestimmt. Die gesundheitsschädlichen Einwirkungen aliphatischer Alkohole nehmen mit steigender Kettenlänge zu und mit der Verzweigung in Iso-, sekundäre und tertiäre Alkohole ab. Am Institut für Arbeitsmedizin der LMU München wurden in einem Zeitraum von 3 Jahren insgesamt 382 Medizinstudenten während der arbeitsmedizinischen Praktika mit n-Butylacetat im oberen MAK-Wert-Bereich belastet. Tabelle 7 zeigt ihre Reaktionen:

Reaktion:

unerträglich, verließen nach wenigen Minuten den Raum.....:	84 Personen
Hustenreiz.....:	265 Personen
Augentränen.....:	249 Personen
keine Symptome.....:	33 Personen

Tabelle 7: Reaktionen von 382 Medizinstudenten während einer 30-minütigen Belastung mit 180 - 200 ppm n-Butylacetat

Im Vergleich zu Toluol und Xylol ist die gesundheitsgefährdende Potenz von n-Butylacetat in keiner Weise ausreichend untersucht. Wie Römmelt (59) zeigte, wird sie kontrovers diskutiert. Flury et Lehmann (nach 59) halten n-Butylacetat für relativ harmlos, genauso wie Hamilton (90). Gleason, Gosselin und Godge schätzen die für den Menschen tödliche Dosis auf etwa 30 bis 400 g, Dreisbach spricht gar von 0,1 g (nach 59). Flury et Lehmann (nach 59) erwähnen Störungen der Leber- und Nierenfunktion und eine im Gegensatz zu Toluol und Xylol schlechte Reversibilität der n-Butylacetatwirkung.

1.4. Pharmakokinetik von Toluol und Xylol

1.4.1. Parameter der Lösungsmittelaufnahme

Die beschriebenen Lösungsmittel werden am Arbeitsplatz wegen ihres hohen Dampfdrucks und ihrer leichten Flüchtigkeit im wesentlichen über die Lunge aufgenommen. Folgende Faktoren bestimmen die tatsächlich inkorporierte Menge (U):

- a) Raumluftkonzentration des Schadstoffs (C_1)
- b) möglicherweise Mischungsverhältnis des Schadstoffs mit anderen Substanzen

- c) Atemminutenvolumen (V)
- d) Diffusionskapazität durch die Alveolarmembran
- e) Löslichkeitskoeffizient des Schadstoffs in der Alveolarluft im Verhältnis zum Blut ($LK_{aiv/bt}$)
- f) Herzminutenvolumen (HMV)
- g) Durchblutungsrate der verschiedenen Kompartimente
- h) Metabolisierungsrate des Schadstoffs
- i) Diffusionskapazität durch die Gewebsmembranen
- j) Löslichkeitskoeffizient des Schadstoffs im Gewebe im Vergleich zum Blut ($LK_{tis/b}$)
- k) unveränderte Ausscheidung des Lösungsmittels über Lunge, Niere und Darm
- l) möglicherweise Geschlecht und Alter

1.4.2. Physiologische Grundlagen der Schadstoffinkorporation

1.4.2.1. Kompartimenteinteilung

Eine Gleichung 2. Ordnung beschreibt die Verteilung und Elimination der besprochenen Lösungsmittel im Organismus. Die ausgeprägte Lipophilie von Toluol und Xylol und die unterschiedliche Durchblutung der einzelnen Gewebe fordern eine differenzierte Betrachtung verschiedener Kompartimente. V.A. Benignus, K.E. Müller, C.N. Barton und J.A. Bittikofer relativierten 1981 selbst die Validität ihrer Ergebnisse, als sie versuchten, bei Experimenten mit Ratten Sättigung und Abbau von Toluol mit einem Ein-Kompartiment - Modell zu erfassen (11).

Folgende Einteilung pharmakologisch wichtiger Kompartimente hat sich eingebürgert:

- a) "Vessel Rich Group" (VRG) mit Leber, Herz, Nieren, Gehirn, endokrine Drüsen und Rückenmark
- b) "Muscle Group" (MG) mit Muskeln und Haut
- c) "Fat Group" (FG) mit Fettgewebe und gelbem Knochenmark

V. Fiserova-Bergerova, J. Klach und K. Singhal stellten folgende Werte eines "Standardmenschens" nach Eger 1963 (HMV 6 l/min, 70 kg, 1,73 m² Körperoberfläche) zusammen (33).

	VRG	MG	FG
Volumen (l).....:	6	33	14,5
Durchblutung (l/min).....:	4,5	1,1	0,3
Volumen/Durchblutung (min).....:	1,3	30	48

Tabelle 8: Volumen, Durchblutung und Quotient von Volumen/Durchblutung eines Standardmenschens nach Eger 1963

Diese Angaben gelten für Ruhebedingungen. Tabelle 9 zeigt die Veränderung bei physischer Belastung.

Gefäßgebiet	Ruhe	leichte Arbeit	schwere Arbeit	maximale Arbeit
Splanchnikus	1400	1100	600	300
Nieren	1100	900	600	250
Gehirn	750	750	750	750
Herz	250	350	750	1000
Skelettmuskel	1200	4500	12500	22000
Haut	500	1500	1900	600

Tabelle 9: Durchblutungsraten in ml/min wichtiger menschlicher Kompartimente in Abhängigkeit von der physischen Belastung (68)

1.4.2.2. Durchblutungsraten verschiedener Kompartimente

A.Cowles, H.H. Borgstedt und A.J. Gillies geben die Durchblutungsraten verschiedener Gewebsgruppen wie folgt an (26):

	Gewicht (g)	Durchblutung (ml/100g/min)	Herzminutenvolumen (%)
<u>VRG</u>			
Gehirn	1500	52,9	12,6
Niere	300	39,6	18,9
Herz	300	80,6	3,84
Rotes Mark und lymphatisches Gewebe	2680	39,9	17
Eingeweide	3920	38,6	3,84
<u>MG</u>			
Haut und Subcutis	6100	5,7	5,52
Muskel	30000	2,12	10,1
<u>FG</u>			
Gelbes Mark	1500	2,8	0,67
Fettgewebe	10000	2,41	3,83

Tabelle 10: Gewicht (g), Durchblutungsraten (ml/100g/min) und anteiliges Herzminutenvolumen (%) der verschiedenen Gewebe

1.4.3. Allgemeines Modell des Lösungsmittelkreislaufs

Folgende, nach A. Sato, Y. Fujiwara und K. Hiroswa (61) modifizierte Abbildung zeigt den Lösungsmittelkreislauf im menschlichen Organismus.

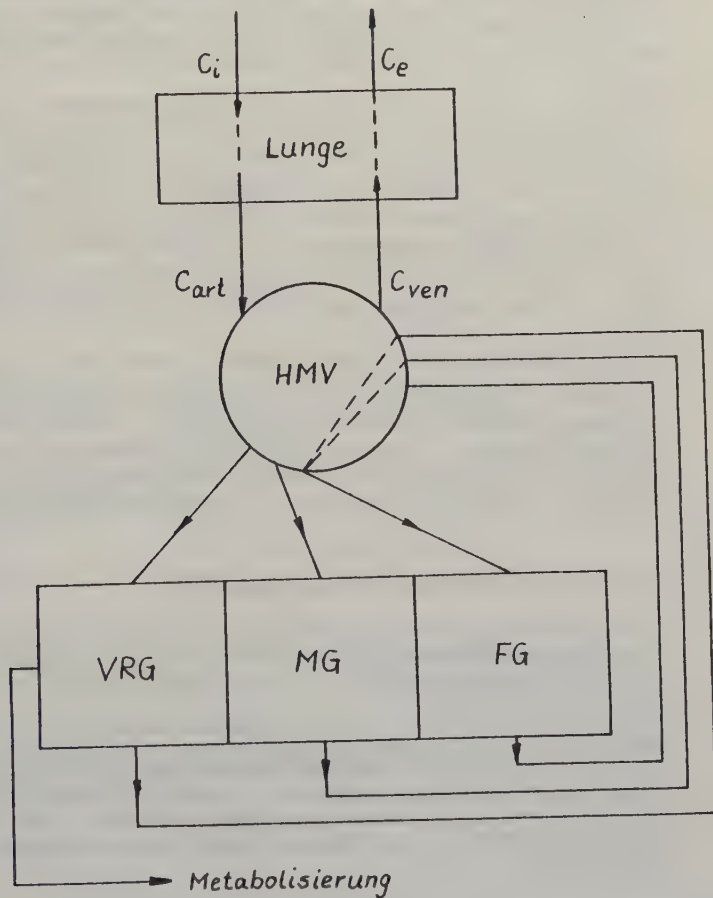


Abbildung 6: Schema des Lösungsmittelkreislaufs im menschlichen Organismus, modifiziert nach Sato (61). FG = Fettgewebe, MG = Muskelgewebe, VRG = gefäßreiches Gewebe, C_i = Schadstoffkonzentration in der Einatemluft, C_v = Schadstoffkonzentration im venösen Blut, C_{art} = Schadstoffkonzentration im arteriellen Blut, HMV = Herzminutenvolumen

1.4.4. Aufnahme der Lösungsmittel

1.4.4.1. Verteilungskoeffizienten für Luft/Blut

Die Alveolarmembran limitiert die Lösungsmittelaufnahme nicht. Der Gradient der Partialdrücke von Alveolarluft und Blut bestimmt den Umfang der passiven Diffusion durch die zwei Zellschichten. Die Schadstoffaufnahme in die Alveolarmembran selber ist vernachlässigbar (5). Die ausgeprägte Lipophilie der diskutierten Schadstoffe läßt niedrige Quotienten von $C_{\text{air}}/C_{\text{iv}}$ erwarten.

A. Carlsson kam 1982 mit ruhenden, toluolexponierten Probanden auf einen Wert von 9. Dieser steigt bei Belastung auf 15 (22). A. Sato und T. Nakayama ermittelten 1979 bei in-vitro - Versuchen folgende Blut/Luft - Quotienten: Toluol 15,6; o-Xylol 31,1; m-Xylol 26,4; p-Xylol 37,6. Interessantes Nebenergebnis dieser Arbeit ist, daß die Blut/Luft - Quotienten aromatischer Kohlenwasserstoffe mit dem Produkt der Wasser/Luft - und Öl/Luft - Quotienten korrelieren. Sato et al. weisen auf Arbeiten von Miller (1972), Eger (1963) und Morgan (1979) hin, die einen Zusammenhang zwischen der narkotischen Potenz organischer Substanzen und deren Öl/Luft - Verteilungskoeffizienten feststellen (62). I. Astrand erwähnt die hohe Temperatursensitivität dieser Bestimmungen (nach 62). Bei den üblichen 37 °C kommen Sato et al. für Toluol auf $C_{\text{air}}/C_{\text{iv}} = 15$ (62), für Xylol bestimmten I. Astrand, J. Engström und P. Ovrum einen Wert von 16 (6).

1974 ermittelten Sato et al. im Kaninchenvollblut einen Blut/Luft - Quotienten von Toluol von 17, im Plasma von 10,4. Im menschlichen Blut betrug er 14,6 (61). Am Arbeitsplatz errechneten P. Apostoli, F. Brugnone, L. Perbellini, V. Cocheo und M.L. Bellomo einen Quotienten von 8,1. Bei in-vitro - Versuchen ergaben sich Werte um 15 (4).

V. Fiserova-Bergerova, J. Klach und J.C. Cassady untersuchten 1980 alimentäre Einflüsse auf die Löslichkeitskoeffizienten verschiedener lipophiler Schadstoffe. Sie ermittelten für Toluol präprandial einen Blut/Luft - Quotienten von 7,5 und postprandial von 13 (34).

1.4.4.2. Retention von Toluol, Xylol und n-Butylacetat

I. Astrand und F. Gamberale (7), A. Carlsson (22) und H. Veulemans und R. Maschelein (84) zeigten, daß die Toluolaufnahme bei physischer Belastung mit 50 Watt auf das 2,5 bis dreifache der in Ruhe inkorporierten Menge steigt. I. Astrand schlägt aus diesem Grund eine entsprechende Senkung der MAK-Werte vor.

A. Carlsson und T. Lindqvist belasteten 1977 schlanke und adipöse Probanden mit Toluol. In Ruhe fanden sie fast gleiche Alveolarluftkonzentrationen. Mit steigender Arbeit fielen die C_{air} der adipösen Gruppe relativ zu den Alveolarluftkonzentrationen der Schlanken. Carlsson et al. interpretierten das mit einer größeren Resorptionskapazität Adipöser. Sie folgerten, daß bei entsprechend hohen Raumluftkonzentrationen beide Gruppen Gefahr laufen, ZNS - relevante Blutkonzentrationen aufzubauen. Die Gefahr einer Akkumulation sollte zumindest bei Adipösen beachtet werden (19).

Tabelle 11 gibt die in der Literatur gefundenen Retentionsraten in Prozent (Einatemluft = 100) wieder:

Autor	Retention	Quelle
<u>Toluol</u>		
Römmelt	60,0% $\pm$ 3,0%	(59)
K. Nomiya und H. Nomiya		(49)
männlich	57,9% $\pm$ 6,8%	
weiblich	48,5% $\pm$ 3,5%	
Sbrova et Teisinger	53,0%	(nach 22)
Carlsson	52,0%	(22)
Apostoli et al. (am Arbeitsplatz)	19,4%	(7)
<u>Xylol</u>		
Römmelt	60,0%	(59)
Astrand et al.	65,0%	(6)
Sedivec et Fleck	62,0% (o-Xylol)	(69)
	64,2% (m-Xylol)	
	64,3% (p-Xylol)	
Riihimäki, Pfäffli, Savolainen, Pekari	60,0%	(55)
<u>Athylbenzol</u>		
Bardodej	60,4%	(nach 32)
<u>n-Butylacetat</u>		
Römmelt	71,0% $\pm$ 3,0%	(59)

Tabelle 11: Retentionsraten von Toluol, Xylol, Athylbenzol und n-Butylacetat (Einatemluft = 100)

Die Abbildung 7 zeigt die von R  melt durchgeführten Bestimmungen der Retentionswerte für n-Butylacetat mit 25 Versuchen (59)

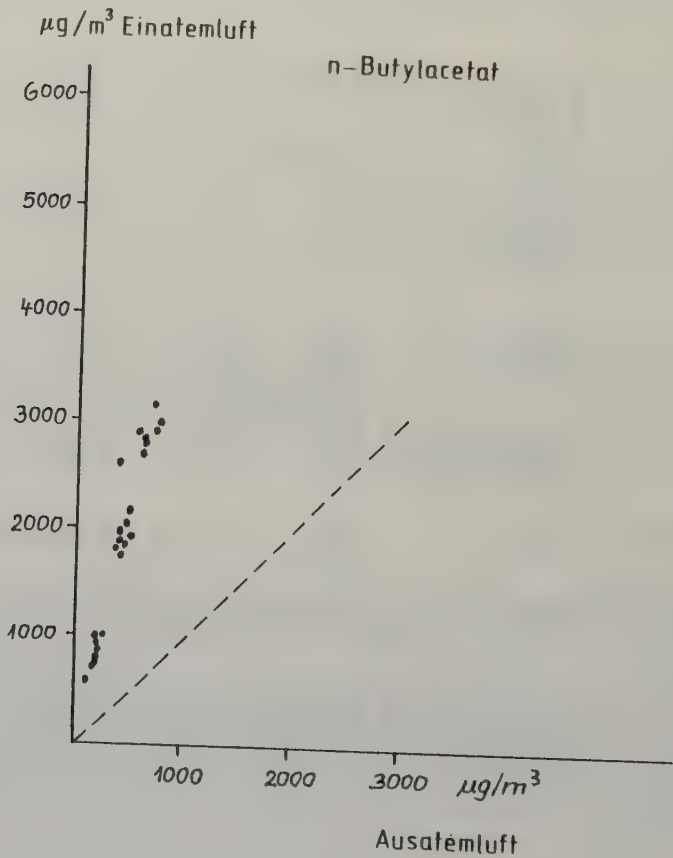


Abbildung 7: Abhängigkeit der Konzentration von n-Butylacetat in der Ausatemluft von derjenigen in der Einatemluft

1.4.5. Verteilung der Lösungsmittel im Organismus

1.4.5.1. Herzminutenvolumen

I. Astrand geht von einem Herzminutenvolumen in Ruhe von 5 l/min aus, das bei 50 Watt Belastung auf 9 l/min, bei 100 Watt auf 13 l/min und bei 150 Watt auf 17 l/min steigt. Das bedeutet eine Zunahme um 4 l/min pro 50 Watt zusätzlicher Belastung (nach 64). A. Cowles et al. ermittelten in einer umfassenden Literaturrecherche ein Herzminutenvolumen von 3,5 l/min/m². Für einen Standardmenschen mit 1,8 m² Körperoberfläche sind das 6,3 l/min. Dessen gesamtes Blutvolumen beträgt 5400 g, davon sind 1400 g arteriell, also 25% (26). Etwa 25 % des Herzminutenvolumens passieren die Leber, den hauptsächlichen Ort der Metabolisierung. Allerdings sind zwischen 10% und 20% der mikrosomalen Enzymaktivität in anderen Geweben lokalisiert (33). Eine Steigerung des Herzminutenvolumens führt zu einer relativen Verminderung der Metabolisierung und zum vermehrten Transport der Schadstoffe in andere Gewebe. Die Speicherkapazität des Fettgewebes wird, wie Umverteilungsprozesse post expositionem zeigen (19), durch die limitierte Durchblutung im Regelfall nicht vollständig ausgeschöpft.

1.4.5.2. Blut

Die Schadstoffkonzentrationen im peripher venösen Blut (C_v) spiegeln die Konzentrationen in den jeweils drainierten Geweben wieder. Die Konzentrationen im zentralvenösen Blut (C_{zv}) sind Summe unterschiedlicher Einzelkonzentrationen und folglich ungleich C_v . Die Angaben in der Literatur dazu schwanken beträchtlich. I. Astrand et al. fanden nach zweistündiger Xylolexposition mit 200 ppm im venösen Blut 84% der arteriellen Konzentration (C_{art}), bei 100 ppm 77% (6). A. Carlsson bestimmte bei 100 ppm Toluolbelastung die C_{zv} mit der Formel $C_{zv} = C_{aiv}$ mal Löslichkeitskoeffizient Blut/Alveolarluft. Bei 50 ppm Toluol unter Ruhebedingungen beträgt C_v 37,7% der C_{zv} . Nach kontinuierlicher Belastung mit 50 Watt verdoppelt sich dieser Wert fast auf 70,4% und steigt bei intermittierender Belastung mit 125 Watt auf 88% an (nach 84). Nach Expositionsende sind die venösen Blutkonzentrationen höher als die arteriellen.

1.4.5.3. Gewebe

Die absoluten Konzentrationen sind bestimmt durch die jeweiligen Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe und durch die Durchblutungsraten bei körperlicher Aktivität oder Ruhe. Behinderungen des Schadstoffstransports durch die Kapillar- bzw. Gewebsmembranen sind vernachlässigbar. Allenfalls spielt die von Sato et al. erwähnte Verteilung per diffusionem eine Rolle (61). Venöses Blut wird bei der Lungenpassage nicht vollständig vom Schadstoff befreit.

1.4.5.3.1. Verteilungskoeffizienten

A. Sato und T. Nakayama bestimmten 1979 folgende Verteilungskoeffizienten (62):

Schadstoff	Wasser/Luft	Öl/Luft	Öl/Wasser	Öl/Blut
Toluol	2,23	1471	659	94
o-Xylol	2,63	4360	1658	140
m-Xylol	1,66	3842	2314	146
p-Xylol	1,57	3694	2353	98

Tabelle 12: Verteilungskoeffizienten von Toluol und Xylenen bei Wasser/Luft-, Öl/Luft-, Öl/Wasser- und Öl/Blut - Gemischen nach A.Sato (62)

Sherwood berichtet von einem Öl/Luft - Verteilungskoeffizienten für Xylol von 4050 bei 37 °C. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie der von Styrol. Diese sind die höchsten, die bisher bei Aromaten gefunden wurden (72). 1974 ermittelten Sato et al. folgende Gewebe/Blut - Koeffizienten beim Kaninchen (61).

Leber/Blut.....	2,58
Niere/Blut.....	1,54
Gehirn/Blut.....	3,06
Lunge/Blut.....	1,92
Herz/Blut.....	2,10
Muskel/Blut.....	1,12
Knochenmark/Blut.....	35,43
retroperitoneales Fett/Blut.....	113,43

Tabelle 13: Gewebe/Blut - Verteilungskoeffizienten von Toluol beim Kaninchen nach A. Sato (61)

Im menschlichen retroperitonealen Fett ist der von Sato ermittelte Gewebe/Blut - Verteilungskoeffizient mit 1296 fast zehnfach größer als beim Kaninchen. Fettgewebe ist kein homogenes, gleichartig speicherndes Material. Sato et al. fanden bei in-vitro - Versuchen deutlich unterschiedliche Fett/Blut - Verteilungskoeffizienten: Lecitin = 608,76, Triolein = 1726,47, Cholesterol = 53 und Cholesterol oleatum = 266,04. Sie folgerten daraus, daß die Affinität lipophiler Schadstoffe zu Fettgewebe wesentlich durch deren Gehalt an Neutralfetten determiniert ist (61).

V. Fiserova-Bergerova et al wählten 1980 in einer Arbeit folgende Gewebe/Blut - Verteilungskoeffizienten lipophiler Kohlenwasserstoffe: Gehirn 40, VRG 20, MG 20, FG 500 (34).

1.4.5.3.2. Kinetik von Toluol und Xylol im Fettgewebe

S.L. Nielsen und O.A. Larsen ermittelten 1973 mit einem ^{133}Xe -Auswaschverfahren eine mittlere Durchblutungsrate des menschlichen Fettgewebes von 3,5 ml/100g/min. Es fällt ein signifikanter Unterschied zwischen Männern (1,58) und Frauen (3,54) auf, der nicht mit differierenden Fettgewebismengen zu erklären ist. Bis zu einem Gewicht/Idealgewicht - Quotienten von 1,25 fällt die Durchblutungsrate mit steigendem Fettanteil am Gesamtgewicht. Darüberhinaus bleibt die Durchblutungsrate konstant, auch bei extremer Adipositas. Hinzu kommt der Einfluß neuro-humoraler Faktoren: nach dreitägigem Fasten steigt die Durchblutungsrate bei extrem Adipösen um 80%, bei Untergewichtigen um bis zu 222% an (48).

Büllow et Madson berichten, daß das Verhältnis der Durchblutungsraten von perirenalem zu subcutanem Fett von 1,7 in Ruhe bei 100 Watt Belastung auf 3,2 steigt (nach 21). Bei Versuchen von A. Carlsson und E. Ljungqvist 1982 erhöhte sich der Quotient $C_{\text{FG}}/C_{\text{aF}}$ unter 50 Watt Belastung um fast das Vierfache. Die Toluolkonzentration im Fettgewebe steigt bis zu zwei Stunden post expositionem weiter an. Carlsson et al. machten dafür Umverteilungsprozesse im Organismus verantwortlich. Bei Kontrollversuchen mit Ratten nahmen die Toluolkonzentrationen im Fettgewebe bei steigender Belastung um das zehn- bis vierzehnfache zu (21).

Die Ergebnisse tierexperimenteller Arbeiten sind nur sehr vorsichtig zu werten. 1981 führte Carlsson eine Distributions- und Eliminationsstudie mit radioaktiv markiertem Xylol an Ratten durch (20). Die subcutanen Konzentrationen waren dreifach so hoch wie die in Humanexperimenten von Engström (nach 5), die Halbwertszeit im Subcutangewebe war wesentlich geringer.

Kontrovers diskutiert wird die Frage, inwieweit ein unterschiedlicher Fettanteil im menschlichen Körper die Resorption lipophiler Kohlenwasserstoffe beeinflusst. Engström et al. kamen in drei verschiedenen Arbeiten (29,30,32) zu signifikant unterschiedlichen Resultaten bei Unter- bzw Normalgewichtigen und Adipösen. Ähnliche Ergebnisse berichten Carlsson et al (19). H. Veullemans und R. Maschelein dagegen fanden 1978 bei sechs Versuchspersonen weder für die Aufnahme von Toluol noch für die Elimination statistisch gesicherte Differenzen (83).

1.4.5.4. Steady-State bei Toluolbelastung

Die Angaben in der Literatur über die Steady-State - Einstellung bei Belastung mit Toluol und Xylol reichen von 15 Minuten (Gamberale et Hultgren nach 22) bis zu über zwei Stunden (83). Carlsson notierte eine Gleichgewichtseinstellung der arteriellen, venösen und alveolaren Konzentrationen in Ruhe innerhalb von dreißig Minuten, bei 50 Watt Belastung nach einer Stunde (22). Frühere Versuche von ihm brachten ähnliche Ergebnisse (19). Auch bei Experimenten von Astrand et al. stellte sich das Gleichgewicht für C_{aIV} , C_{aF} und C_{ven} unter Ruhebedingungen innerhalb von 30 Minuten ein (6).

1.4.6. Elimination von Toluol, Xylol und n-Butylacetat

Bei unserer Literaturdurchsicht fanden wir keine Angaben zur Elimination von n-Butylacetat. Die wenigen über Toluol und Xylol schwanken beträchtlich.

1979 grenzten Riihimäki et al. drei Halbwertszeiten beim Abbau von Xylol ein. Diese liegen zwischen 0 und 3 Stunden, zwischen 4 und 6 Stunden und größer 7 Stunden (55). Sato et al. errechneten 1974 Halbwertszeiten von Toluol von 1,95 min, 35,18 min und 204,47 min (61). H. Veullemans und R. Maschelein kamen für Toluol auf 2,15 min und 112,16 min (85).

Die Elimination von Toluol und Xylol wird vollständig mit drei verschiedenen Halbwertszeiten beschrieben. Die erste beschreibt die Entleerung aus dem VRG-Kompartiment, die zweite umfaßt die Entleerung aus dem MG-Kompartiment. Die dritte verläuft asymptotisch gegen Null und stellt die Entleerung aus dem Fettgewebe dar. J. Engström und V. Riihimäki ermittelten biotisch einen monoexponentiellen Verlauf der Xylol-Elimination aus dem menschlichen subcutanen Fettgewebe (30).

2. Ziel der Arbeit

Die bisher verfügbaren Angaben über die Halbwertszeiten von Toluol und Xylol streuen beträchtlich. Eine Halbwertszeitbestimmung von n-Butylacetat ist in der von uns durchgesehenen Literatur nicht aufgeführt.

Die Kenntnis der Abbauraten von Toluol und Xylol sowie die Untersuchung von n-Butylacetat nach Expositionsende dienen der besseren Handhabung der BAT-Werte. Anhand der Halbwertszeiten und der zwischen Expositionsende und Blutprobenentnahme verstrichenen Zeit soll eine präzisere retrograde Schätzung der individuellen Schadstoffaufnahme ermöglicht werden.

3. Methodik

3.1. Versuchspersonen

Wir wählten als Versuchspersonen anamnestisch gesunde Probanden aus.

VP	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Raucher
A	28	m	65	175	+
B	31	m	76	175	+
C	31	w	55	160	+
D	29	m			+
E	32	m	70	183	-
F	27	m	62	174	+
G	26	w	59	163	-
H	26	m	68	173	+
I	22	m	68	178	+

Tabelle 14: Zusammenstellung der Versuchspersonen nach Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Rauchverhalten

Einzelne Probanden nahmen an mehreren Versuchen teil:

A: V_1, V_6
 B: V_2, V_9, V_{12}
 C: V_3, V_7
 D: V_4, V_5

Tabelle 15: Auflistung der Versuchspersonen, die an mehreren Versuchen teilgenommen haben

Die Tabelle 16 zeigt die Reihenfolge der Versuche mit Angaben über Versuchsdauer, Raumluftkonzentration (RLK) und Belastungsdauer:

Versuch	Versuchsperson	RLK Toluol (ppm)	RLK Xylol (ppm)	RLK n-Butyl- acetat (ppm)	RLK n-But- tanol (ppm)	RLK t-Bu- tanol (ppm)	Zeit (min)
1	A	43,1	31,4	24,1	—	—	60
2	B	33,2	25,8	19,4	—	—	60
3	C	22,4	18,7	12,1	—	—	60
4	D	24,6	20,2	13,0	—	—	60
5	D	28,4	23,0	14,6	—	—	60
6	E	31,7	23,6	—	54,7	—	60
7	C	11,2	16,7	—	45,4	—	60
8	A	45,2	23,0	—	109,5	—	60
9	B	29,3	14,4	—	68,0	—	60
10	F	28,4	15,7	—	60,6	—	60
11	G	—	—	—	83,7	51,0	60
12	H	69,9	32,9	—	—	—	60
13	I	67,0	37,8	—	—	—	60

Tabelle 16: Zusammenstellung der Versuche nach Versuchspersonen, Art, Höhe und Dauer der Belastung

3.2. Belastungskammer

Entsprechend arbeitsmedizinisch relevanter Situationen stellten wir Lösungsmittelgemische her. Wir verwendeten Toluol mit einem Reinheitsgrad von 98%. Unser Xylol-Gemisch setzte sich aus folgenden Isomeren zusammen: meta-Xylol 64%, para-Xylol 13% und ortho-Xylol 23%. Unser n-Butylacetat hatte einen Reinheitsgrad von 85%.

Die von uns vorgegebenen Raumluftkonzentrationen bewegten sich zwischen 10% und 40% der MAK-Werte. Damit dürften wir der überwiegenden Anzahl der betroffenen Arbeitsplätze entsprochen haben.

Voraussetzung für die Modellversuche war die im Institut für medizinische Balneologie und Klimatologie vorhandene "Klimakammer".

Abbildung 8 zeigt einen Schnitt durch diesen Raum. Über den Kanal K₁ werden die einzelnen Kohlenwasserstoffe eingespeist und über Schleusen an der Decke gleichmässig im gesamten Versuchsraum verteilt. Über den Kanal K₂ wird die Raumluft wieder abgesogen. Die Grundfläche der Kammer beträgt 20 m², der Rauminhalt 55 m³. Eine zugfreie Umwälzung ermöglicht einen 20-fachen Luftwechsel in einer Stunde. Die Überwachung der Raumluft, Zuluft und Abluft hinsichtlich Temperatur und Feuchtigkeit erfolgt über Anzeigegeräte und Schreiber. Die gesamte Zuluft passiert einen Aktivkohlefilter, der alle störenden externen Luftbeimengungen adsorbiert. Zwischen diesem Filter und dem Lufteintritt in die Klimakammer wurde die Zusp eisung der Kohlenwasserstoffe in den Luftkanal eingebaut. Kontrollmessungen ergaben eine gleichmässige Verteilung der Kohlenwasserstoffkonzentration über die gesamte Aufenthaltszone des Versuchsraums.

Die Schadstoffkonzentration wurde kontinuierlich mit dem Gesamtkohlenwasserstoffanalysator FID VE der JUM kontrolliert. Darüberhinaus entnahmen wir alle 20 Minuten 20 ml Luftproben, die wir mit dem Fraktometer F 22 der Fa Perkin Elmer untersuchten. Über das Beobachtungsfenster bestand ständiger Sichtkontakt zu den Versuchspersonen.

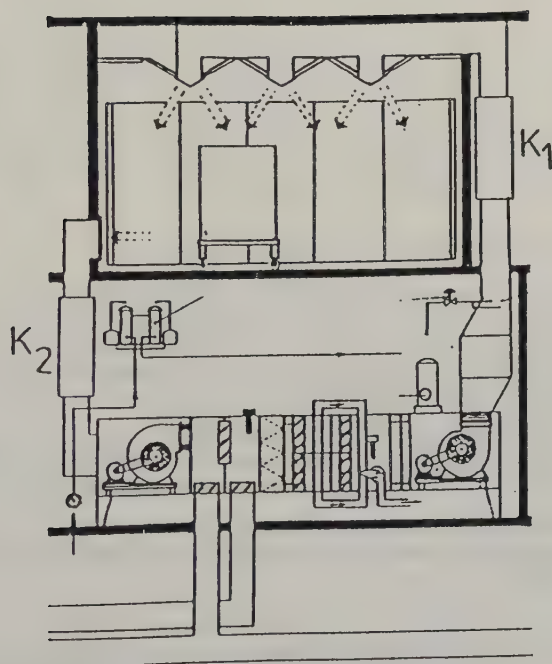


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Bioklimaraums

3.3. Versuchsablauf

Die Probanden saßen ruhend während der gesamten Exposition. Wir verzichteten auf eine physische Belastung, da die unterschiedliche Kohlenwasserstoffaufnahme in Ruhe und bei körperlicher Aktivität mehrfach in der Literatur quantitativ dargestellt ist.

Als Expositionsdauer wählten wir 60 Minuten. In diesem Zeitraum stellt sich unter Ruhe bei konstanten Raumluftkonzentrationen ein Gleichgewicht zwischen Inhalation und Abatmung ein, von dem aus wir das Eliminationsverhalten der Kohlenwasserstoffe bestimmen konnten (siehe auch 5.5.4.).

Die Versuche 1) bis einschließlich 5) führten wir mit einem Gemisch von Toluol, Xylol und n-Butylacetat durch. Die Raumluftkonzentrationen während der einzelnen Versuche sind in Tabelle 16 aufgelistet. Da n-Butylacetat nach der Belastung weder in Blut- noch in Ausatemluftproben nachzuweisen war, verzichteten wir in den Versuchen 6) mit 13) auf eine weitere Belastung mit dem Carbonsäureester. An seiner Stelle exponierten wir die Probanden in den Versuchen 6) mit 10) mit n-Butanol. Der Versuch 11) wurde mit n-Butanol und tertiärem Butanol durchgeführt, Versuch 12) und 13) mit einem Toluol- und Xylol-Gemisch.

3.4. Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben

Die erste Blutabnahme erfolgte unmittelbar am Ende der Schadstoffbelastung aus einer Cubital- oder Unterarmvene. In einem Zeitraum bis zu 300 Minuten danach entnahmen wir vier bis sechs weitere Blutproben. Diese bereiteten wir nach einem modifizierten "head-space - Verfahren" auf. So konnten wir die gesamten Kohlenwasserstoffe im abgenommenen Blut quantitativ erfassen. Die Gleichgewichtseinstellung der einzelnen Kohlenwasserstoffe zwischen Flüssigkeitsphase (Blut) und Gasphase war bei diesem Verfahren unerheblich.

Hierbei gaben wir jeweils sechs Milliliter Vollblut in einen 100 ml Glaskolben. Über einen Waschflaschenaufsatz mit Teflommanschette saugte eine Membranpumpe 50 bis 60 ml nachgereinigten Stickstoff pro Minute eine Stunde lang durch den Kolben und anschließend durch ein Adsorptionsrohr.

Mit einem Magneten rührten wir während der gesamten Zeit das Citratblut. So wurde eine schnellere Gleichgewichtseinstellung der Kohlenwasserstoffe zwischen Flüssigkeitsphase (Blut) und Gasphase erreicht.

Die Abbildung 9 zeigt ein Schema des Versuchsaufbaus:

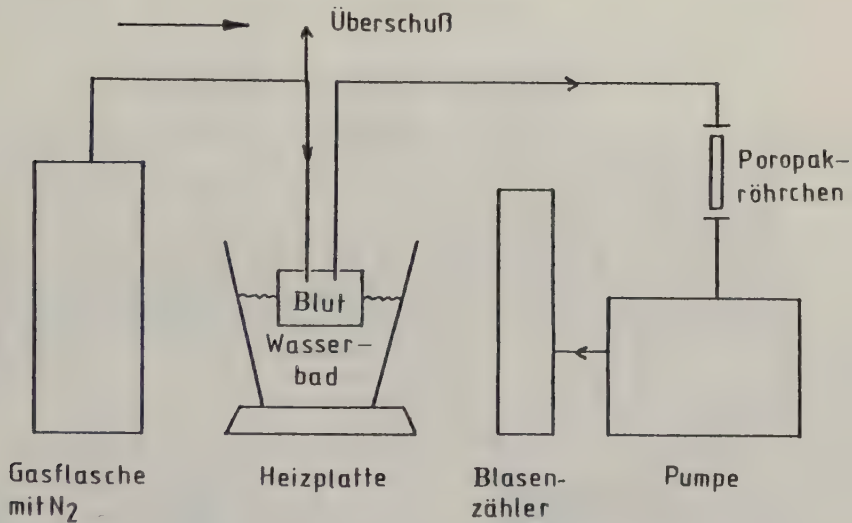


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Aufbereitung der im Blut enthaltenen Kohlenwasserstoffe für den gaschromatographischen Nachweis

3.5. Gaschromatographisches Verfahren

3.5.1. Allgemeines

Die große Empfindlichkeit und Trennleistung der Gaschromatographie erlaubt, verschiedene nebeneinander vorliegende Substanzen bis in den Nanogrammbereich nachzuweisen. Dieser liegt weit unterhalb der pathogenen Schwellenkonzentrationen. Voraussetzung ist, daß geeignete Anreicherungsverfahren aus dem biologischen Material vorliegen.

Mit Gaschromatographie werden verdampfbare Stoffe durch Adsorption oder Verteilung der einzelnen Komponenten zwischen zwei nicht mischbaren Phasen getrennt. Eine der beiden Phasen ist mobil und durchströmt die stationäre andere Phase. Als stationäre Phase dient bei der Gas-Fest-Chromatographie oder Adsorptionschromatographie ein Adsorbens. Bei der Gas-Flüssig-Chromatographie verwendet man eine hochsiedende Flüssigkeit, die sich auf der Oberfläche eines gleichkörnigen, porösen und chemisch inaktiven Trägers befindet. Die bewegliche Phase ist bei der Fest- wie auch bei der Flüssig-Chromatographie gasförmig.

Für die Trennung vieler organischer Substanzen wird die Gas-Flüssig-Chromatographie eingesetzt; wir wandten sie auch bei unseren Versuchen an. Das Trennprinzip der GLC beruht auf der

unterschiedlichen Löslichkeit von Dämpfen in sogenannten Trennflüssigkeiten und den daraus resultierenden Unterschieden im Dampfdruck der zu trennenden Substanzen über der Trennflüssigkeit.

Abbildung 10 zeigt das Blockschema eines gaschromatographischen Arbeitsplatzes:

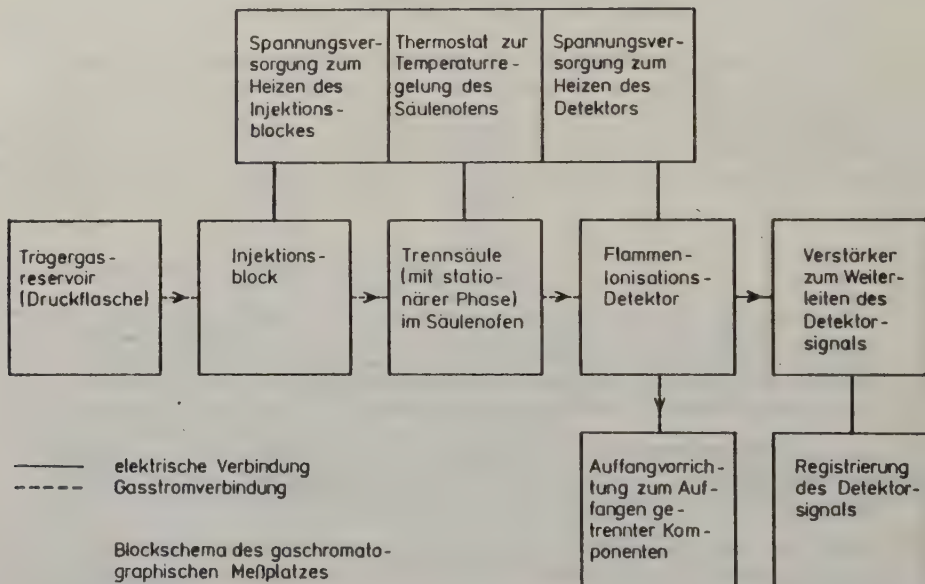


Abbildung 10: Blockschema eines gaschromatographischen Meßplatzes

3.5.2. Gaschromatographische Auftrennung der untersuchten Kohlenwasserstoffe

Für die quantitative Anreicherung von Toluol kühlten wir die Adsorptionssäule auf $+2^{\circ}\text{C}$ bis 0°C ab. Für die Xylolbestimmung war das nicht erforderlich.

Die Adsorptionsrohre bestehen aus einem etwa 110 mm langen Glasrohr, dessen Außendurchmesser 2,5 mm und dessen Innendurchmesser ca 1,3 bis 1,5 mm beträgt. Sie sind auf eine Länge von etwa 60 bis 70 mm mit ca 35 bis 40 mg Poropak Q 100 - 120 mesh der Fa Water Assoc., Inc. Framingham, Mass., USA gefüllt.

Die gaschromatographische Auftrennung erfolgte durch Desorption der vorher quantitativ angereicherten Kohlenwasserstoffe direkt auf die Trennsäule bei 230°C . Hierfür standen uns die Gaschromatographen F 99 bzw F 22 der Fa Perkin - Elmer & Co GmbH, Überlingen zur Verfügung.

Detektor.....: FID (Flammenionisationsdetektor)
 Trennsäule.....: 8 m Metallsäule, gefüllt mit 4% UCON-LB-550-X auf Chromosorb G
 AW-DMCS 80 - 100 mesh
 Ofentemperatur.....: 70 °C
 Injektionstemperatur: 230 °C
 Trägergas.....: 28 ml nachgereinigter Stickstoff pro Minute

3.5.3. Überprüfung des Analysenverfahrens der Kohlenwasserstoffe

Wir führten die Überprüfung des Analysenverfahrens wie folgt durch:

Als Eichsubstanz verwendeten wir eine Lösung von je 1 ml Toluol und Xylol in 100 ml Aceton p.a.. 1 µg dieser Testsubstanz wurde in einem Reagenzglas mit 5 ml Citratblut gegeben und auf einer Drehscheibe 30 Minuten lang gut durchgemischt. Aus diesem Citratblut wurden 25 µl, 50 µl, 100 µl, 200 µl, 300 µl, 500 µl, 750 µl und 1000 µl in acht weitere Blutproben (5 ml Citratblut) gegeben, ebenfalls gut durchgemischt und dann nach der vorher beschriebenen Methode untersucht. Fünf weitere Blutproben (5 ml Blut und 1 ml Na-Citrat) wurden mit je 200 µl des gepfiffen Citratblutes versetzt und auf die gleiche Weise aufgearbeitet.

In der Tabelle 17 sind die vorgegebenen Kohlenwasserstoffmengen den wiedergefundenen Kohlenwasserstoffmengen gegenübergestellt:

Vorgegeben (ml KW / ml Blut)	Wiedergefunden (ml KW / ml Blut)	
	Toluol	Xylol
10 x 10 ⁻⁹	11,0 x 10 ⁻⁹	10,7 x 10 ⁻⁹
20 x "	21,8 x "	21,4 x "
40 x "	42,5 x "	43,8 x "
80 x "	85,5 x "	83,4 x "
120 x "	129,8 x "	129,1 x "
200 x "	211,3 x "	215,4 x "
300 x "	304,7 x "	285,9 x "
400 x "	415,1 x "	420,3 x "

Tabelle 17: Gegenüberstellung der im Blut vorgegebenen Kohlenwasserstoffmenge zur wiedergefundenen Kohlenwasserstoffmenge

Aus den in Tabelle 17 dargestellten Werten ergeben sich nach der Formel $M = M(\%)$ durch n folgende Wiederauffindungsraten:

Toluol.....: 106,4%
Xylol.....: 105,5%

Für die fünf durchgeführten Versuche mit einer Kohlenwasserstoffkonzentration von 80×10^{-9} ml KW / ml Vollblut ergaben sich folgende Werte:

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardabweichung des Mittelwerts
Toluol	83,960	3,367	1,507
Xylol	85,920	1,878	0,839

Tabelle 18: Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwerts von Toluol und Xylol (10^{-9} ml KW / ml Blut)

Die Nachweisgrenze des Analysenverfahrens wurde mit 2 ng Toluol bzw Xylol pro Milliliter Vollblut ermittelt.

3.6. Statistische Auswertung

Da wir die Probanden der einzelnen Versuche mit wechselnden Raumluftkonzentrationen belastet haben (siehe Tabelle 15), rechneten wir wegen der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Versuche alle ermittelten Konzentrationen in Nanogramm pro Milliliter Blut pro ppm Raumluftkonzentration um.

Mit einem von der Universität of California, Department of Biomathematics, Los Angeles (BMDP 3 R) erstellten Programm errechneten wir die Werte für folgende Regressionsgleichung:

$$Y = A_1 \times e^{-a_1 t} + A_2 \times e^{-a_2 t}$$

4. Ergebnis

4.1.1. Einzelwerte für Toluol

CASE NO. LABEL	PREDICTED CONZ	CID DEV OF FRED VALUE	OBSERVED CONZ	RESIDUAL	ZEIT
1	6,174993	0,580898	6,000000	-0,174993	1,0
2	5,925119	0,506909	5,370000	-0,555119	2,0
3	5,925119	0,506909	4,420000	-1,505119	2,0
4	5,668043	0,447542	5,770000	0,081957	3,0
5	5,688043	0,447542	5,830000	0,141957	3,0
6	5,463084	0,402100	3,660000	-1,803084	4,0
7	5,247601	0,369507	10,920000	5,670399	5,0
8	3,888169	0,342577	4,220000	0,331831	13,0
9	3,888169	0,342577	2,640000	-1,248169	13,0
10	3,754118	0,345173	3,340000	-0,414118	14,0
11	3,754118	0,345173	1,990000	-1,764118	14,0
12	3,390522	0,346549	2,710000	-0,680522	17,0
13	3,077944	0,338370	8,710000	5,632056	20,0
14	3,077944	0,338370	1,440000	-1,637944	20,0
15	3,077944	0,338370	3,480000	0,402056	20,0
16	3,077944	0,338370	2,090000	-0,987944	20,0
17	2,727471	0,317229	2,480000	-0,247471	24,0
18	2,576375	0,304541	1,330000	-1,246375	26,0
19	2,201050	0,268651	2,090000	-0,111050	32,0
20	2,201050	0,268651	1,390000	-0,811050	32,0
21	2,148164	0,263963	1,750000	-0,398164	33,0
22	1,917141	0,247750	2,930000	1,062859	38,0
23	1,917141	0,247750	2,050000	0,132959	38,0
24	1,876835	0,246146	1,590000	-0,296835	39,0
25	1,699566	0,245053	1,220000	-0,479566	44,0
26	1,609791	0,248489	1,460000	-0,149791	47,0
27	1,582219	0,250048	1,180000	-0,392219	48,0
28	1,530254	0,253546	3,290000	1,759746	50,0
29	1,459471	0,259223	1,690000	0,230529	53,0
30	1,437597	0,261114	1,300000	-0,131325	54,0
31	1,416513	0,262965	1,140000	-0,276513	55,0
32	1,376557	0,266476	0,960000	-0,416557	57,0
33	1,321617	0,271058	0,970000	-0,351617	60,0
34	1,287948	0,273547	1,200000	-0,087943	62,0
35	1,241325	0,276341	1,420000	0,178675	65,0
36	1,241325	0,276341	2,820000	1,578675	65,0
37	1,241325	0,276341	1,110000	-0,131325	65,0
38	1,199782	0,277981	1,490000	0,291219	68,0
39	1,185409	0,278278	0,770000	-0,415409	69,0
40	1,070451	0,276683	0,990000	-0,100451	77,0
41	1,012018	0,269966	0,700000	-0,312013	85,0
42	0,969104	0,264475	0,490000	-0,479104	90,0
43	0,945147	0,261098	1,150000	0,204853	93,0
44	0,927828	0,258868	0,700000	-0,229828	95,0
45	0,769751	0,244101	0,490000	-0,279751	120,0
46	0,764249	0,244202	0,730000	-0,034249	121,0
47	0,742763	0,245139	1,760000	1,017237	125,0
48	0,624105	0,264998	0,320000	-0,304205	150,0
49	0,603058	0,270504	0,410000	-0,193059	155,0
50	0,563213	0,281686	0,310000	-0,253213	165,0

51	0,563213	0,281686	0,560000	-0,003213	165,0
52	0,551800	0,284973	0,440000	-0,111800	168,0
53	0,498271	0,300101	0,800000	-0,101729	183,0
54	0,491546	0,301903	1,070000	0,578454	185,0
55	0,491546	0,301903	0,410000	-0,0815546	185,0
56	0,414853	0,319142	0,450000	0,035147	210,0
57	0,414853	0,319142	0,360000	-0,054853	210,0
58	0,374745	0,324632	0,610000	0,435256	225,0
59	0,367203	0,325311	0,260000	-0,107203	238,0
60	0,338525	0,326722	0,190000	-0,148525	240,0
61	0,603059	0,270504	0,160000	-0,443058	255,0
62	0,297633	0,325087	0,270000	-0,027633	259,0
63	0,225443	0,209099	0,260000	-0,034552	300,0

Tabelle 19: Toluolkonzentration im Vollblut (ng Toluol / ppm Raumluftkonzentration x ml Blut)
nach Belastungsende

§4.1.2. Einzelwerte für Xylol

CASE NO. LABEL	PREDICTED CONZ	SID DEV OF PRED VALUE	OBSERVED CONZ	RESIDUAL	ZEIT
1	8,560424	0,460295	8,090000	-0,470424	1,0
2	8,148435	0,381379	7,340000	-0,808435	2,0
3	8,148435	0,381379	3,530000	-0,381565	2,0
4	7,762491	0,372422	10,260000	2,497509	3,0
5	7,762491	0,327422	3,480000	-4,282591	3,0
6	7,762491	0,327422	10,260000	1,217509	3,0
7	7,762491	0,327422	3,480000	-1,217509	3,0
8	7,400845	0,296607	8,900000	0,699155	4,0
9	7,061871	0,284667	10,490000	3,428129	5,0
10	5,004079	0,334199	5,350000	0,345921	13,0
11	5,004079	0,334199	3,810000	-1,094073	13,0
12	4,811844	0,333418	6,300000	1,488156	14,0
13	4,811844	0,333418	2,870000	-1,941844	14,0
14	4,300435	0,320508	3,310000	-0,990435	17,0
15	3,872689	0,298046	2,750000	-1,122689	20,0
16	3,513157	0,273208	4,200000	0,686843	23,0
17	3,513157	0,273208	2,900000	-0,613157	23,0
18	3,406234	0,265382	5,250000	1,843766	24,0
19	3,209313	0,251320	2,100000	-1,109313	26,0
20	2,729967	0,226772	2,470000	-0,259967	32,0
21	2,729967	0,226772	2,700000	-0,029967	32,0
22	2,663381	0,225281	2,800000	0,136619	33,0
23	2,374259	0,225419	3,400000	1,025741	38,0
24	2,274259	0,225419	2,760000	0,385741	38,0
25	2,323972	0,226409	3,410000	1,086028	39,0

26	2,102380	0,232506	1,200000	-0,302380	44,0
27	1,989271	0,235547	1,710000	-0,279271	47,0
28	1,954310	0,236302	1,310000	-0,644310	48,0
29	1,796743	0,237742	2,180000	0,383257	53,0
30	1,768239	0,237561	2,230000	0,451761	54,0
31	1,740612	0,237234	1,750000	0,009388	55,0
32	1,687790	0,236173	1,430000	-0,257799	57,0
33	1,614059	0,233711	0,980000	-0,634059	60,0
34	1,568129	0,231616	1,590000	0,021872	62,0
35	1,503458	0,228023	1,760000	0,256542	65,0
36	1,503458	0,228023	1,240000	-0,163458	65,0
37	1,443238	0,224163	1,820000	0,376762	65,0
38	1,424051	0,222867	1,310000	-0,114051	69,0
39	1,283954	0,213628	1,150000	-0,133954	77,0
40	1,162070	0,208577	1,540000	0,377030	85,0
41	1,094920	0,208117	0,510000	-0,595920	90,0
42	1,056461	0,208783	1,110000	0,053539	93,0
43	1,031724	0,209576	0,770000	-0,261724	95,0
44	0,771637	0,231189	0,500000	-0,271687	120,0
45	0,771637	0,231189	0,870000	0,098313	120,0
46	0,762873	0,232127	0,490000	-0,272973	121,0
47	0,728652	0,235714	0,690000	-0,038652	125,0
48	0,547557	0,249323	0,360000	-0,187557	150,0
49	0,517205	0,249894	0,480000	-0,037205	155,0
50	0,461481	0,249145	0,330000	-0,131481	165,0
51	0,461431	0,249145	0,650000	0,188519	165,0
52	0,445069	0,248466	0,400000	-0,045969	168,0
53	0,375004	0,242252	0,690000	0,314096	188,0
54	0,367436	0,241113	0,450000	0,082564	195,0
55	0,276375	0,222378	0,410000	0,133625	210,0
56	0,276375	0,222378	0,360000	0,083625	210,0
57	0,232967	0,298441	0,510000	0,277033	225,0
58	0,225140	0,205384	0,230000	0,004860	225,0
59	0,196377	0,193453	0,200000	0,003623	240,0
60	0,165534	0,178105	0,230000	0,064466	255,0
61	0,158162	0,174010	0,260000	0,101838	259,0
62	0,009147	0,133830	0,360000	0,260853	300,0

Tabelle 20: Xylolkonzentrationen im Vollblut (ng Xylol / ppm Raumluftkonzentration x ml Blut)
nach Belastungsende

4.1.3. n-Butylacetat in in-vitro und in in-vivo - Versuchen

In den Versuchen eins bis einschließlich fünf konnten wir nach Expositionsende n-Butylacetat im Blut nicht nachweisen. Es war auch in zusätzlichen Ausatemluftproben post expositionem nicht auffindbar.

In einer in-vitro - Studie impften wir daher jeweils 10 ml Vollblut mit unterschiedlichen Mengen n-Butylacetat:

- a) 0,441 mg n-Butylacetat pro ml Vollblut
- b) 0,882 mg n-Butylacetat pro ml Vollblut
- c) 8,882 mg n-Butylacetat pro ml Vollblut

Als internen Standard verwendeten wir äquimolare Mengen Toluol. In einem Zeitraum von 180 Minuten bestimmten wir mehrmals die n-Butylacetatkonzentrationen im Vollblut. Jeweils 10 µl der Blutproben wurden über eine Vorsäule direkt gaschromatographisch auf n-Butylacetat und n-Butanol untersucht.

Die Abbildungen 13, 14 und 15 geben die Abnahme der n-Butylacetatkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit wieder.

Es zeigte sich, daß n- und iso-Butylacetat auch in in-vitro - Versuchen rasch zu n- und iso-Butanol hydrolysiert wird.

Diese Befunde erklären, warum wir bei Belastungsende mit n-Butylacetat diesen Ester weder im Blut noch in der Ausatemluft nachweisen konnten.

4.2. Graphische Darstellung der Ergebnisse

4.2.1. Toluol

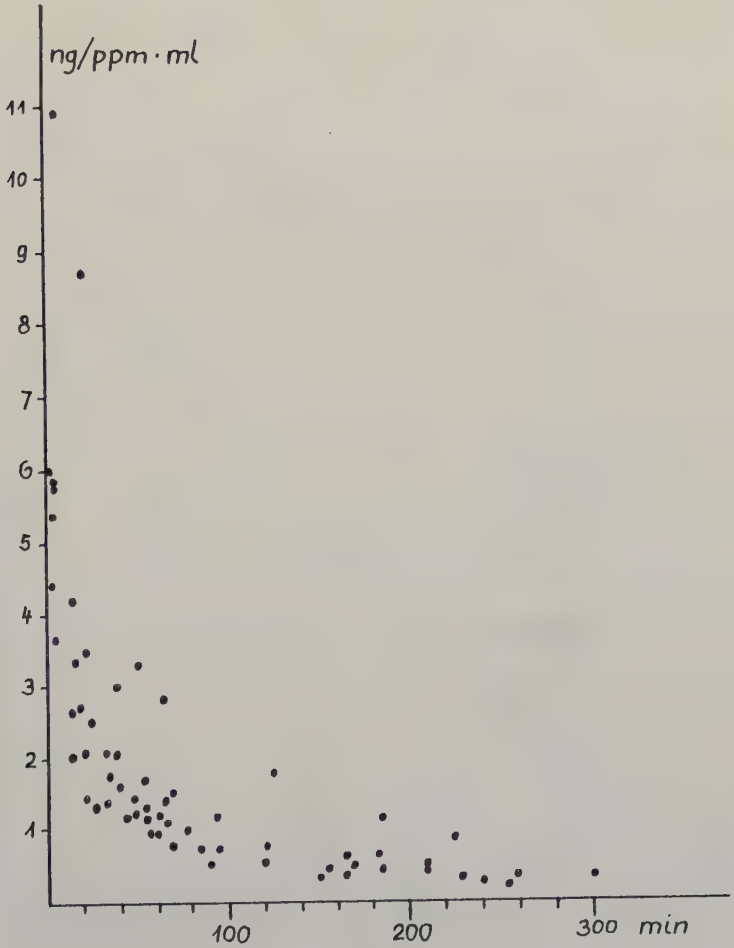


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Toluolkonzentration im Vollblut nach Expositionsende
(ng Toluol / ppm Raumlufkonzentration $\times$ ml Blut, $n = 12$)

4.2.2. Xylol

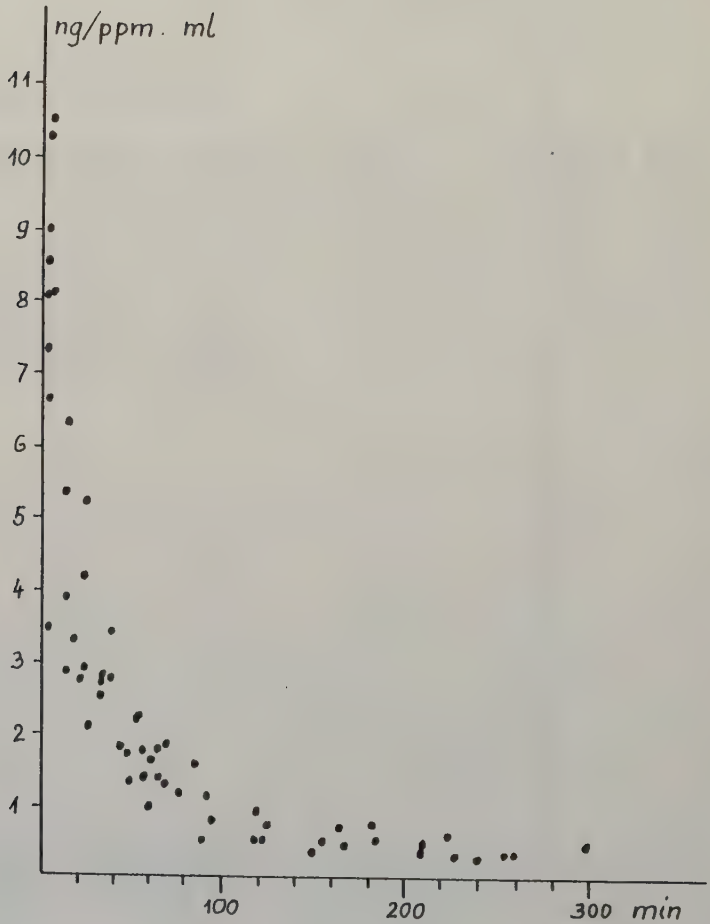


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Xylolkonzentration im Vollblut nach Expositionsende (ng Xylol / ppm Raumlufkonzentration x ml Blut, n = 12)

4.2.3. n-Butylacetat in-vitro

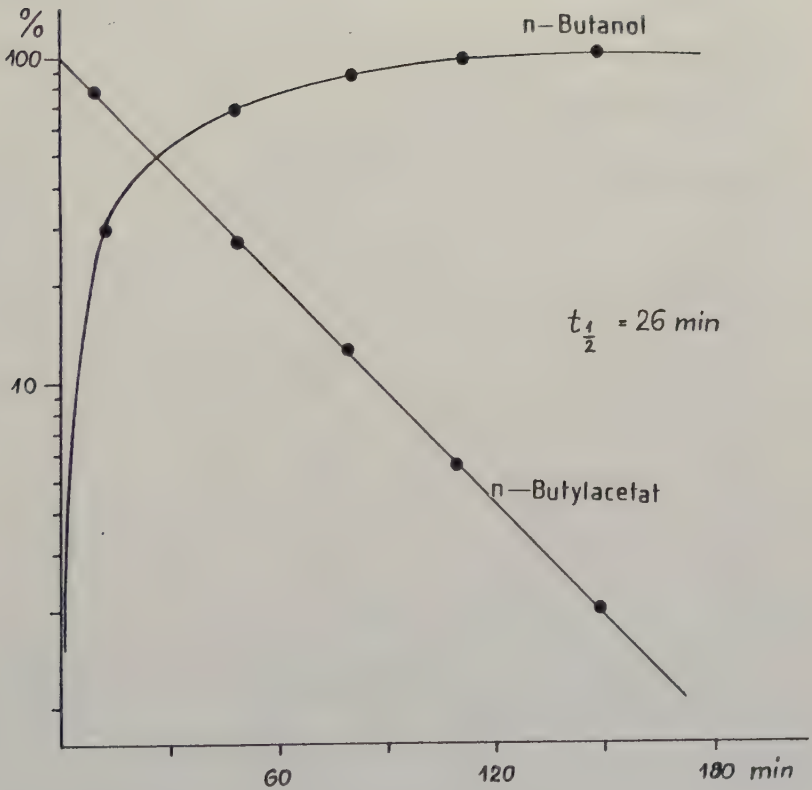


Abbildung 13: Halblogarithmische Darstellung der Hydrolyse von 0,441 mg n-Butylacetat / ml Vollblut in in-vitro - Versuchen in Abhängigkeit von der Zeit

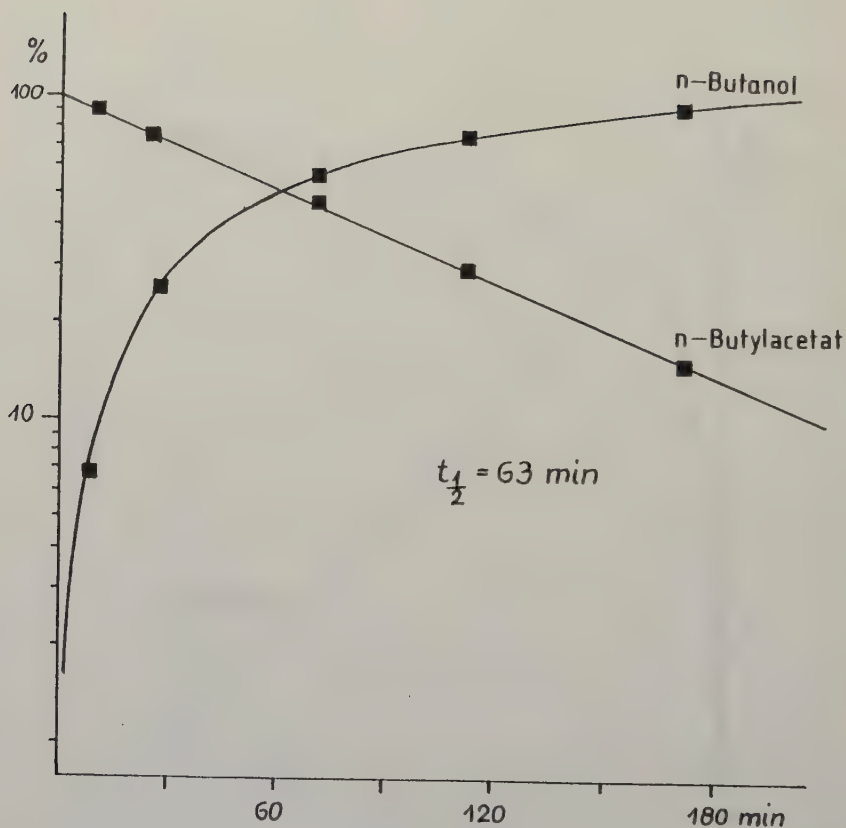


Abbildung 14: Halblogarithmische Darstellung der Hydrolyse von 0,882 mg n-Butylacetat / ml Vollblut in in-vitro - Versuchen in Abhängigkeit von der Zeit

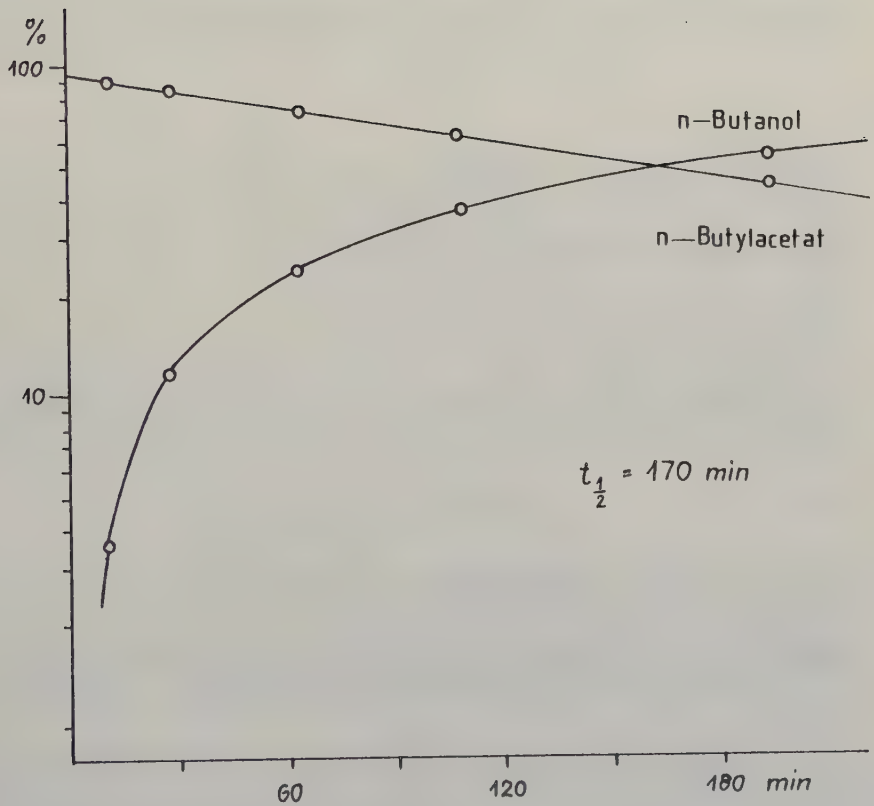


Abbildung 15: Halblogarithmische Darstellung der Hydrolyse von 8,882 mg n-Butylacetat / ml Vollblut in in-vitro - Versuchen in Abhängigkeit von der Zeit

4.3. Errechnete Halbwertszeiten von Toluol und Xylol

Wir errechneten aus unseren experimentell gefundenen Blutkonzentrationen folgende exponentiellen Regressionsgleichungen für Toluol und Xylol:

$$\begin{aligned} \text{Toluol} & \dots\dots\dots: 4,71 \times e^{-0,0548} + 1,72 \times e^{-0,0068} \\ \text{Xylol} & \dots\dots\dots: 5,98 \times e^{-0,070} + 3,02 \times e^{-0,00114} \end{aligned}$$

Aus diesen Regressionsgleichungen ergeben sich folgende Halbwertszeiten:

	Toluol	Xylol
1. Halbwertszeit	12,5 min	9,8 min
2. Halbwertszeit	102,3 min	60,0 min

Tabelle 21: errechnete Halbwertszeiten für Toluol und Xylol im Blut

4.4. "Predicted Concentrations"

Aus dem nicht linearen Regressionsprogramm ergeben sich weiter folgende "predicted concentrations" für die Konzentrationen von Toluol und Xylol im Blut eine Minute nach Beendigung der Belastung:

Toluol.....:	6,2 ng/ml Vollblut / ppm Schadstoffbelastung
	1,7 ng/ml Vollblut / mg Schadstoffbelastung
Xylol.....:	8,5 ng/ml Vollblut / ppm Schadstoffbelastung
	1,9 ng/ml Vollblut / mg Schadstoffbelastung

Tabelle 22: Mittlere Kohlenwasserstoffkonzentration für Toluol und Xylol im Vollblut eine Minute nach Beendigung der Belastung ohne physische Aktivität

5. Diskussion

5.1. Diskussion verschiedener Nachweismethoden von Toluol und Xylol

Die umfangreiche Produktion und die Verbreitung dieser Kohlenwasserstoffe fordern eine präzise arbeitsmedizinische Überwachung. Eine korrekt durchgeführte Probenahme der Raumluft am Arbeitsplatz gibt die äußere Exposition wieder und erlaubt so die Kontrolle der Arbeitsplatzbelastung. Diese sagt über die individuell tatsächlich inkorporierte Schadstoffmenge und deren Wirkung im biologischen System jedoch wenig aus.

So konzentriert sich die arbeitsmedizinische Forschung seit Jahren auf den Schadstoff- bzw. Metabolitennachweis im Organismus bzw. in dessen Ausscheidungsprodukten.

5.1.1. Metabolitennachweis im Urin

Das Abbauprodukt von Xylol, die Methylhippursäure und der Toluolmetabolit Hippursäure dienen seit Jahren als wesentliche Parameter einer arbeitsmedizinischen Überwachung. Die Analytik ist unkompliziert, die Probengewinnung nicht invasiv. Das Untersuchungsmaterial ist gut verfügbar. Als Screening-Verfahren hat die Urinuntersuchung auf Abbauprodukte von Kohlenwasserstoffen eine große arbeitsmedizinische Bedeutung. Eine wichtige Forderung des "biological monitoring" wird bei Toluol jedoch nur teilweise erfüllt. Der Schadstoffnachweis geschieht zwar im biologischen Material, er gibt aber nur ungenügend Auskunft über die tatsächlich inkorporierte Schadstoffmenge. Allein die alimentäre Zufuhr von Benzoesäure, die wie Toluol zur Hippursäure verstoffwechselt wird, kann zur Überschreitung des arbeitsmedizinischen Grenzwertes von 2,5 g Hippursäure pro Liter Urin führen.

Problematisch ist außerdem die Gewinnung von 24-Stunden - Urin, der zur verlässlichen Bestimmung der gesamten Schadstoffexposition notwendig ist. Darüberhinaus geben die Metabolitenkonzentrationen im Sammelurin nur Hinweise auf die gesamte inkorporierte Kohlenwasserstoffmenge. Einzelne Konzentrationsspitzen können nicht erfaßt werden.

5.1.2. Schadstoffnachweis in der Ausatemluft

Ein Vorteil der Schadstoffmessung in der Ausatemluft liegt im direkten Nachweis der Kohlenwasserstoffe. Die Gewinnung endexpiratorischer Ausatemluft setzt allerdings ein Mindestmaß an Compliance voraus. Die Probenahme ist unkompliziert und die Abnahme nicht invasiv. Jedoch schränken individuelle physiologische Unterschiede die Aussagekraft eines derartigen Schadstoffnachweises ein. Die in der Literatur wiedergegebenen Retentionsraten schwanken zwischen 19% und 60%. Das kann zu merkbaren Unterschieden in der absoluten Lösungsmittelaufnahme führen.

Die Schadstoffkonzentration in der Ausatemluft ist im wesentlichen abhängig vom Atemminutenvolumen, von der Atemfrequenz und dem körperlichen Aktivitätszustand. Da die Kohlenwasserstoffkonzentrationen in der Ausatemluft nach Belastungsende sehr schnell und individuell breit gestreut sinken, führen Schadstoffmessungen in der Ausatemluft post expositionem nicht zu exakten Ergebnissen. Die Aussagekraft dieser Messungen auch unmittelbar nach Belastungsende bzw. direkt am Arbeitsplatz ist begrenzt. Ebenso können bei dieser Untersuchungsmethode Konzentrationsspitzen nur in engem zeitlichen Zusammenhang erfaßt werden.

5.1.3. Schadstoffnachweis im Blut

Der direkte Kohlenwasserstoffnachweis im Blut ist die valideste der zur Verfügung stehenden Meßmethoden.

Die Lösungsmittelkonzentration im zentralvenösen Blut entspricht der mittleren aufgenommenen Schadstoffmenge zum Zeitpunkt t in den jeweils drainierten Kompartimenten. Während der Belastung und in den ersten Minuten danach liegt die peripher-venöse Schadstoffkonzentration unter der zentral-venösen. Die Angaben in der Literatur schwanken beträchtlich. Carlsson (22) ermittelte die peripher-venöse Konzentration mit 82% der zentral-venösen. Veulemans et al. er-

rechneten bei Ruhebedingungen für die peripher-venöse Toluolkonzentration 37,7% der zentral-venösen. Mit steigender Belastung wird die Differenz kleiner, bei 125 Watt Belastung beträgt die peripher-venöse Schadstoffkonzentration 88% der zentralen (84).

Blutproben sind präziser als Ausatemluftproben, die durch individuelle Unterschiede in der Atmung bedingte Streuung der Meßergebnisse entfällt.

Die Invasivität der Probenahme limitiert eine breite arbeitsmedizinische Anwendung, die Bestimmung zentral-venöser Schadstoffspiegel verbleibt dem wissenschaftlichen Bereich. Im Betrieb scheint uns die Blutprobenentnahme nur dann gerechtfertigt, wenn ein konkreter Verdacht auf Überschreitung der MAK-Werte vorliegt. Analog zu den Schadstoffmessungen in der Ausatemluft erfassen Blutanalysen keine Konzentrationsschwankungen im Verlauf des ganzen Arbeitstages. Nach Expositionsende sinkt die Toluolkonzentration innerhalb von 12,6 Minuten und die Xylolkonzentration innerhalb von 9,8 Minuten auf die Hälfte. Eine retrograde Bestimmung der Arbeitsplatzbelastung wird zunehmend ungenauer.

Einzelne Determinanten der Schadstoffkonzentrationen im Blut sind bis jetzt noch nicht befriedigend geklärt: Unverteilungsprozesse zwischen den verschiedenen Kompartimenten, die individuelle quantitative Metabolisierungskapazität, der Einfluß der Durchblutungsraten verschiedener Gewebe, die Auswirkungen unterschiedlicher Aktivitätszustände und die quantitative Relation von Geweben mit differierenden Löslichkeitskoeffizienten.

5.2. Diskussion verschiedener Halbwertszeiten

5.2.1. Diskussion verschiedener Kompartimente

Die unterschiedliche Lipophilie und die verschiedenen Durchblutungsraten der einzelnen Gewebe bewirken neben anderen Faktoren (Metabolisierungskapazität, Enzyminduktion), daß die Toluol- und Xylolkonzentrationen nach Expositionsende nicht linear abfallen. Deren Elimination ist mit einer Summe von Exponentialfunktionen 1. Ordnung zu beschreiben. Wie auch von uns bestätigt, weisen die Eliminationskurven von Toluol und Xylol mindestens zwei verschiedene Halbwertszeiten auf.

Im gefäßreichen Kompartiment (VRG) findet vorwiegend die Elimination über Metabolisierung und Abatmung statt. Die Durchblutung und damit die Aufnahmemöglichkeit im quantitativ wichtigen MG-Kompartiment hängt stark vom jeweiligen körperlichen Aktivitätszustand ab. Die mit 3,5 ml / 100 g / min geringe Durchblutung des Fettgewebes limitiert die Speicherung lipophiler Schadstoffe (siehe 1.4.5.3.2.). So gibt es innerhalb der MAK - Grenzen bei Arbeitszeiten von 8 Stunden keine relevante Akkumulation von Toluol und Xylol im Fettgewebe. Allerdings zeigten Carlsson et al. (21) bei Experimenten mit radioaktiv markiertem Toluol, daß die Schadstoffkonzentrationen im Fettgewebe noch bis zu zwei Stunden nach Expositionsende ansteigen. Bei genügender Höhe und ausreichender Dauer der Kohlenwasserstoffbelastung ist folglich eine Akkumulation nicht auszuschließen.

5.2.2. Unterschiedliche Halbwertszeiten

Nach Expositionsende fällt die Blutkonzentration von Toluol und Xylol innerhalb von Minuten um die Hälfte. Unsere Versuche ergaben eine $t_{1/2}$ von 12,6 Minuten für Toluol und $t_{1/2}$ von 9,8 Minuten für Xylol. Bestimmend für diese erste Halbwertszeit ist die Elimination über Abatmung und die Metabolisierung sowie die Verteilung in andere Kompartimente. Quantitativ vernachlässigbar ist eine weitere Anreicherung im Fettgewebe.

Die zweite Halbwertszeit beschreibt eine langsamere Elimination aus dem Blut innerhalb von Stunden. Wir errechneten für Toluol einen Mittelwert von 102,3 min und für Xylol 60,9 min. Die zweite Halbwertszeit beruht weitgehend auf der Gleichgewichtseinstellung der Kohlenwasserstoffe zwischen dem VRG-Kompartiment und MG-Kompartiment, und der Elimination.

Verschiedene Autoren (30,61) verfolgten den Abfall der Blutkonzentrationen von Toluol und Xylol noch weiter. Sie fanden eine dritte Halbwertszeit, die der Schadstoffabgabe aus dem Fettgewebe in die Blutbahn entspricht.

5.3. n-Butylacetat

Daß es nicht möglich war, n-Butylacetat im biologischen Material nach Expositionsende nachzuweisen, ist eines der interessantesten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen haben wir in Punkt 4.1.3. dargestellt. So entfällt die Möglichkeit, für diese wichtige Substanz im Rahmen eines "biological monitoring" einen BAT-Wert aufzustellen. Wie wir weiter in in-vitro - Experimenten gezeigt haben, wird n-Butylacetat schon im Vollblut in Essigsäure und n-Butanol hydrolysiert (siehe 4.2.3.). Für uns nicht erklärbar sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten bei der Hydrolyse von verschiedenen n-Butylacetatkonzentrationen. Bei einer n-Butylacetatkonzentration von 0,441 mg/ml Vollblut war $t_{1/2} = 26$ min, bei 0,882 mg/ml Vollblut war $t_{1/2} = 63$ min und bei 8,882 mg/ml Vollblut war $t_{1/2}$ gleich 170 min. Die Bestimmungen wurden mit Frischblut verschiedener Personen an verschiedenen Tagen durchgeführt.

Auch die ersatzweise n-Butanol - Bestimmung als Hinweis auf die Größe einer vorangegangenen Belastung mit n-Butylacetat ist für das "biological monitoring" von n-Butylacetat nicht geeignet. An den meisten Arbeitsplätzen kommen n-Butylacetat und n-Butanol gleichzeitig vor. n-Butanol besitzt eine hohe Affinität zu den Alkohol abbauenden Enzymsystemen des menschlichen Organismus. Es wird rapide zu CO_2 und H_2O verstoffwechselt und kann nur mit erheblichen apparativen Aufwand in Spuren im Blut nachgewiesen werden.

Di Vincenzo und M.L. Hamilton (86) belasteten Hunde sechs Stunden lang mit 50 ppm n-Butanol. Nach Expositionsende konnte er den Alkohol nur innerhalb 30 Minuten in der Ausatemluft nachweisen. Im Blut war weder während noch nach Belastungsende eine Konzentrationsbestimmung möglich.

n-Butylacetat führt im oberen MAK - Bereich mit massivem Hustenreiz und Schleimhautirritationen zu einer unangemessenen Beeinträchtigung der Exponenten. Darüberhinaus ist die n-Butanolbelastung durch die Hydrolyse von n-Butylacetat bei voller Ausschöpfung des MAK-Grenzwerts rein stöchiometrisch 2,0 - fach größer als sie bei einer Raumluftkonzentration von 100 ppm n-Butanol auftritt. Wir empfehlen daher, den MAK - Wert von n-Butylacetat von derzeit 200 ppm mindestens auf 100 ppm zu senken.

5.4. Toluol und Xylol

5.4.1. BAT-Werte

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit galt laut Mitteilung XXI der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe ein MAK - Wert für Toluol und Xylol von jeweils 200 ppm. Für Toluol war ein BAT-Wert von 340 μg pro 100 ml Blut festgesetzt. Nach unseren Untersuchungen ergibt eine Toluolbelastung von 200 ppm eine Blutspiegelkonzentration von 6,2 $\mu\text{g}/\text{ppm} \times 200 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml Blut} = 124 \mu\text{g}$ Toluol pro 100 ml Blut. Da unsere Probanden keiner körperlichen Tätigkeit ausgesetzt waren, lag das Atemminutenvolumen zwischen sechs und acht Liter pro Minute. Unter Berücksichtigung, daß bei körperlicher Arbeit das Atemminutenvolumen bei ca 15 bis 20 l/min liegt (siehe 5.1.), errechnet sich eine ca 2,5 mal höhere maximale Blutspiegelkonzentration von ca 310 μg Toluol pro 100 ml Blut. Damit ergibt sich aus unseren Versuchen gute Übereinstimmung mit dem damals gültigen BAT-Wert von 340 μg Toluol / 100 ml Blut.

1986 wurden laut Mitteilung XXII der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (71) die MAK-Werte für Toluol und Xylol auf je 100 ppm gesenkt. Die BAT-Werte wurden für Toluol auf 170 μg / 100 ml Blut und für Xylol auf 150 μg / 100 ml Blut festgesetzt.

Bezogen auf diese erniedrigten Werte errechnet sich aus unseren Ergebnissen für Toluol mit 155 μg / 100 ml Blut eine gute und für Xylol mit 214 μg / 100 ml Blut eine weniger gute Übereinstimmung.

Aufgrund der teilweise stark abweichenden Einzelwerte bei gleicher Belastungsdauer und gleicher Belastungshöhe ist es jedoch nicht möglich, sichere Rückschlüsse auf eine vorangegangene Arbeitsplatzbelastung zu ziehen. Die Korrelation zwischen Arbeitsplatzbelastung und Blutspiegelkonzentration von Toluol und Xylol ist sicherlich nicht wesentlich besser als die entsprechende Korrelation zur Hippursäure bzw Methylhippursäure in Urin (siehe 1.2.4.3.) Weiterhin

ergeben sich bei der Beurteilung der Blutspiegelkonzentrationen von Toluol und Xylol folgende Überlegungen: Die erste Halbwertszeit von Toluol und Xylol im Blut ist mit 12,6 min bzw 9,8 Minuten gering. Die in der MAK-Wert - Liste erhobene Forderung, die Blutabnahmen bei Expositionsende durchzuführen, müßte deshalb dahingehend präzisiert werden, daß die Blutabnahmen am Arbeitsplatz selbst durchgeführt werden. Eine "Nullbelastung" von nur wenigen Minuten führt nach unseren Untersuchungen bereits zu einer erheblichen Verringerung der Schadstoffkonzentration im Blut und zu einer Fehleinschätzung der vorausgegangenen Arbeitsplatzbelastung.

5.4.2. Halbwertszeiten von Toluol und Xylol im Literaturvergleich

1974 verfolgten Sato et al. (61) die Toluolelimination aus dem Blut über einen Zeitraum von 300 Minuten und bestimmten drei verschiedene Halbwertszeiten. Sie ermittelten Halbwertszeiten von 1,95 min, 35,18 min und 200,8 min. Sato weist selber darauf hin, daß der erste Wert nur grob orientierend ist, da ihm nur zwei Meßpunkte zugrunde liegen. Uns scheint es aus Gründen der Kinetik sinnvoller, den Zeitraum bis zu 300 Minuten nach Expositionsende mit zwei Halbwertszeiten zu beschreiben, da hier vorwiegend die VRG- und MG-Kompartimente entleert werden. Veulemans et al. (83) belasteten 1978 6 Probanden mit 50 ppm Toluol, maßen post expositionem die Ausatemluft und errechnete Halbwertszeiten von 2,12 min und 112,2 min. Aus den von ihm festgestellten großen individuellen Unterschieden schließt Veulemans, daß die Ausatemluftkonzentration von Toluol nach Belastungsende kein zuverlässiger Indikator der Schadstoffaufnahme ist. Der erhebliche Unterschied zu der von uns festgestellten ersten Halbwertszeit von Toluol erklärt sich wohl durch den Schadstoffnachweis in der Ausatemluft. In den von uns durchgeführten Vorversuchen stellten wir fest, daß Toluol- und Xylolbestimmungen in der Ausatemluft sowohl inter- wie auch intraindividuell deutlich weiter streuten als die Konzentrationsbestimmungen im Blut. Aus unseren mehr als doppelt so vielen Versuchen dürften überdies genauere Mittelwerte resultieren. Möglicherweise spielt auch der andere experimentelle Aufbau bei Veulemans (Schadstoffzufuhr über Maske) eine zusätzliche Rolle. In der von uns durchgesehenen Literatur findet sich kein Hinweis auf eine Halbwertszeitbestimmung von Xylol, so daß eine Literaturvergleich mit unseren Werten nicht möglich ist.

5.5. Empfehlung für weitere Forschung

5.5.1. n-Butylacetat

Angeichts der großen arbeitsmedizinischen Relevanz von n-Butylacetat erscheint es uns dringend erforderlich, die bisher vernachlässigten gesundheitlichen Risiken dieses Schadstoffs genauer zu untersuchen. Die von uns festgestellten erheblichen Unterschiede in den Halbwertszeiten bei der in-vitro - Hydrolyse im Vollblut stellen ungeklärte pharmakokinetische Fragen. Das Fehlen einer Kontrollmöglichkeit im Rahmen des "biological monitoring" ist unbefriedigend. Wünschenswert wäre eine genaue Studie, eventuell mit radioaktiv markiertem n-Butylacetat, um das Verhalten dieses Kohlenwasserstoffs im biologischen System besser bestimmen zu können.

5.5.2. Interaktionen mit anderen Stoffen

Die pharmakologischen Eigenschaften von Lösungsmitteln im Organismus können sich durch Interaktionen mit anderen Stoffen erheblich verändern. Dimethylsulfoxid etwa senkt die LD₅₀ von Toluol, Heptan hebt sie. Eine Enzyminduktion kann die Aktivität des MEOS beeinflussen. Die dadurch möglicherweise entstehenden arbeitsmedizinischen Risiken sind noch nicht befriedigend geklärt.

5.5.3. o-Cresol als Toluolmetabolit im Urin

Die Bestimmung der Toluolaufnahme im Organismus anhand des Metaboliten Hippursäure im Harn ist infolge physiologischer und alimentärer Einflüsse ungenau. Möglicherweise ergibt eine andere

Metabolitengruppe von Toluol, nämlich die Cresole, einen genaueren Schadstoffnachweis. o-Cresol ist von einigen Autoren als Toluolmetabolit im Urin nachgewiesen (3,52,91). p- und m-Cresol werden kontrovers diskutiert. P. Pfäffli, H. Savolainen,, P.L. Kalliomaki und P. Kallioikoski stellten sogar explizit eine lineare Beziehung zwischen Toluol- und Metabolitenkonzentration fest, wobei sie o-Cresol bis zu 0,5 μmol / l Urin nachweisen konnten. Als Routine - Nachweisgrenze schlagen sie 2,5 μmol o-Cresol / l Urin vor. Dies würde nach ihren Angaben einer Toluolbelastung von 5 ppm entsprechen (52).

5.5.4. Weitere Bestimmung physikalischer Grundlagen

Ein exaktes kinetisches Modell der Lösungsmittelaufnahme, -verteilung und -elimination erfordert weitere Untersuchungen. Genauer bestimmt werden sollte die Speicherkapazität der VRG-, MG- und FG-Kompartimente und deren wechselseitige Beziehungen. Auch die quantitative Metabolisierungskapazität der Leber und die Rolle einer Enzyminduktion ist noch nicht ausreichend geklärt.

6. Zusammenfassung

In unserer Arbeit versuchten wir eine Korrelation zwischen der Höhe der Schadstoffexposition von Toluol, Xylol, n-Butylacetat und n-Butanol und den Blutspiegeln dieser Kohlenwasserstoffe nach einstündiger Belastung herzustellen.

Wir setzten daher insgesamt 13 Versuchspersonen in einer 55 m³ großen Expositions-kammer konstanten Kohlenwasserstoffkonzentrationen aus, wobei bei allen Versuchen die in der Arbeitsmedizin gültige, ausschließlich den additiven Effekt erfassende Nährungsformel für Schadstoffgemische nicht überschritten wurde. Die Gesamtschadstoffkonzentrationen wurden während der Versuche fortlaufend gaschromatographisch überwacht. Einzelproben wurden nach Adsorption der Kohlenwasserstoffe auf Poropak Q und anschließender Desorption mit Stickstoff bei 250 °C direkt auf die Trennsäule gaschromatographisch aufgetrennt. Die Aufarbeitung der Blutproben erfolgte mittels eines modifizierten "head-space" - Verfahrens und anschließender gaschromatographischer Bestimmung. Die Nachweisgrenze lag bei 1 ng Kohlenwasserstoff pro Milliliter Vollblut. Insgesamt wurden nach jedem Belastungsversuch vier bis fünf Blutproben aus einer Cubital- bzw. Unterarmvene über einen Zeitraum bis zu fünf Stunden entnommen. Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte nach einem 2-Kompartimentmodell und zeigte, daß die Aromaten Toluol und Xylol mit einer ersten Halbwertszeit von 12,6 min bzw. 9,8 min und einer zweiten Halbwertszeit von 102,3 min für Toluol und 60,9 min für Xylol aus dem Kompartiment Blut durch Verteilung in weitere Kompartimente bzw. durch Abbau in der Leber eliminiert werden. Die maximalen Blutspiegel wurden wie erwartet unmittelbar nach Expositionsende mit 6,2 ng für Toluol / ppm Schadstoff und Milliliter Blut und mit 8,5 ng für Xylol / ppm Schadstoff und Milliliter Blut bestimmt. Da diese Blutspiegel ohne jede ergometrische Belastung bei einem durchschnittlichen Atemminutenvolumen von etwa 8 Litern erreicht wurden, sind bei starker körperlicher Arbeit und einem Atemminutenvolumen von ca. 20 Litern bei einem MAK-Wert von 100 ppm Blutspiegel für Toluol von 155 µg / dl Blut zu erwarten, für Xylol Blutspiegel von 210 µg / dl Blut. Aufgrund der relativ kurzen Eliminationszeiten der beiden Aromaten Toluol und Xylol sind jedoch aus den gewonnenen Blutspiegeln Rückschlüsse auf eine vorangegangene Schadstoffexposition nur dann möglich, wenn die Blutabnahme direkt am Arbeitsplatz unmittelbar nach Expositionsende erfolgt. Das dürfte sich aber in der Praxis als schwierig erweisen.

Für das industriell häufig verwendete n-Butylacetat konnten wir über das "biological monitoring" keinen BAT-Wert erarbeiten, da durch die schnelle in-vivo und auch in-vitro - Spaltung des Acetates durch unspezifische Esterasen nur mit hohem analytischen Aufwand Spuren des n-Butylacetates nachweisbar sind, die in keinem Zusammenhang zur vorausgegangenen Belastung stehen. Durch diesen Metabolismus des n-Butylacetates ergeben sich stöchiometrisch n-Butanolbelastungen im Organismus, die um den Faktor 2,8 höher liegen, als bei der maximal erlaubten n-Butanolbelastung von 100 ppm. Diese Berechnung sollte auf jeden Fall Anlaß für eine neue "Grenzwertfindung" für das n-Butylacetat sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen wir auch beim "biological monitoring" mit n-Butanol. Durch die rasche Oxidation des n-Butanols zu Kohlendioxid konnten wir auch bei diesem Kohlenwasserstoff nur Spuren im Vollblut nach Expositionsende nachweisen, die die Aufstellung eines BAT-Werts unmöglich machten.

Aus unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß für eine Reihe von Schadstoffen ein "biological monitoring" nicht sinnvoll ist; wenn aufgrund der kurzen Eliminationszeiten der Zeitpunkt der Blutabnahme das wesentliche Kriterium für eine richtige Beurteilung der vorangegangenen Belastung wird, ist dieser Art der Schadstoffüberwachung in der Arbeitsmedizin Grenzen gesetzt.

7. Literatur

- 1.) J. Angerer
Occupational Chronic Exposure to Organic Solvents
III Metabolism of Toluene in Man
Int. Arch. Occup. Environ. Health 43, 63-67 (1979)
- 2.) J. Angerer; K. Behling
Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz
Int. Arch. Occup. Environ. Health 48, 137-146 (1981)
- 3.) J. Angerer
Habilitationssarbeit
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin
Band 71 (1983)
- 4.) P. Apostoli; F. Brugnone; L. Perbellini; V. Cocheo; M.L. Bellomo
Biomonitoring of Occupational Toluene Exposure
Int. Arch. Occup. Environ. Health 1, 153-168 (1982)
- 5.) I. Astrand
Uptake of Solvents in the Blood and Tissues of Man. A Review
Scand. J. Work Environ. and Health 1, 199-218 (1975)
- 6.) I. Astrand; J. Engström; P. Ovrum
Exposure to Xylene and Ethylbenzene
I. Uptake, Distribution and Elimination in Man
Scand. J. Work Environ. and Health 4, 185-194 (1978)
- 7.) I. Astrand; F. Gamberale
Effects on Human of Solvents in the Inspiratory Air:
A Method for Estimation of Uptake
Environmental Research 15, 1-4 (1978)
- 8.) I. Astrand; P. Ovrum; T. Lindqvist; M. Hultgren
Exposure to Butyl Alcohol Uptake and Distribution in Man
Scand. J. Work Environ. Health 3, 165-175 (1976)
- 9.) R.M. Auty; R.A. Branch
The Elimination of Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl- and Iso-Amyl Alcohols by the isolated
Perfused Rat Liver
The J. of Pharmacol. and Experiment. Therapeutics 197, 559-674 (1970)
- 10.) M. Bass
Sudden Sniffing Death
JAMA 212, 2075-2079 (1970)
- 11.) V.A. Benignus; K.E. Muller; C.N. Barton; J.A. Bittikofer
Toluene Levels in Blood and Brain of Rats During and after Respiratory Exposure
Toxicol. and Applied Pharmacol. 61, 326-334 (1981)
- 12.) V.A. Benignus
Health Effects of Toluene: A Review
Neurotoxicology 2, 567-588 (1981)

- 13.) S.H. Berggren
Über die Umsetzung des n-Propyl- und n-Butylalkohols im Organismus, nebst Bemerkungen
über die Oxidationsprodukte der Alkohole bei Oxidation im Bichromat-Schwefelsäuregenisch
Skandinav. Archiv 78, (1937)
- 14.) H. Beyer
Lehrbuch der organischen Chemie
S. Hirzel Verlag, Stuttgart (1976)
- 15.) L. Braier
A Comparative Study of Isocyclic Hydrocarbons in Animal and in Man
Hämatologica 58, 491-500 (1973)
- 16.) J.V. Bruckner; R.G. Peterson
Evaluation of Toluene and Aceton Inhalant Abuse
I. Pharmacology and Pharmacodynamics
Toxicol. and Appl. Pharmacol. 61, 27-38 (1981)
- 17.) J.R. Caperos; J.G. Fernandez
Simultaneous Determination of Toluene and Xylene Metabolites in Urine by Gas
Chromatography
British J. of Industrial Medicine 34, 229-233 (1977)
- 18.) C.P. Carpenter; D.L. Geary; R.C. Myers; D.J. Nachreiner; L.J. Sullivan; J.M. King
Petroleum Hydrocarbon Toxicity Studies
XIII Animal and Human Response to Vapours of Toluene Concentrate
Toxicol. and Appl. Pharmacol. 36, 473-490 (1976)
- 19.) A. Carlsson; T. Lindqvist
Exposure of Animals and Men to Toluene
Scand. J. Work Environ. and Health 3, 135-143 (1977)
- 20.) A. Carlsson
Distribution and Elimination of ^{14}C -Xylene in Rat
Scand. J. Work Environ. and Health 7, 51-55 (1981)
- 21.) A. Carlsson; E. Ljungquist
Exposure to Toluene
Concentration in Subcutaneous Adipose Tissue
Scand J. Work Environ. and Health 8, 56-62 (1982)
- 22.) A. Carlsson
Exposure to Toluene
Uptake, Distribution and Elimination in Man
Scand J. Work Environ. and Health 8, 43-55 (1982)
- 23.) N. Cherry
The Acute Behavioral Effects of Solvent Exposure
J. Soc. Occup. Med. 33, 13-18 (1983)
- 24.) K.H. Cochr; J. Stokholm
Toluene - A Toxicologic Review
Scand. J. Work Environ. and Health 5 (2) 71-90 (1979)
- 25.) J.H. Comroe
Physiology of Respiration
Year Book Medical Publishers Inc., Chicago 1965

- 26.) A.L. Cowles; H.H. Borgstedt; A.J. Gillies
Tissue Weights and Rates of Blood Flow in Man for the Prediction of Anesthetic Uptake and Distribution
Anesthesiology 35, 523-525 (1971)
- 27.) B.J. Dean
Genetic Toxicology of Benzene, Toluene, Xylenes and Phenols
Mutation Research 47, 75-97 (1978)
- 28.) E. Elovaara; Y. Collam; P. Pfäffli; H. Vainio
The Combined Toxicity of Technical Grade Xylene and Ethanol in the Rat
Xenobiotica 10, 435-445 (1980)
- 29.) J. Engström; R. Bjurström
Exposure to Xylene and Ethylbenzene
II. Concentration in Subcutaneous Adipose Tissue
Scand. J. Work Environ. and Health 4, 195-203 (1978)
- 30.) J. Engström; V. Riihimäki
Distribution of m-Xylene to Subcutaneous Adipose Tissue in an Short Term Experimental Human Exposure
Scand. J. Work Environ. and Health 5, 126-134 (1979)
- 31.) K. Engström; V. Rasmann; V. Riihimäki
Percutaneous Absorption of m-Xylene in Man
Int. Arch. Occup. Environ. Health 39, 181-189 (1977)
- 32.) K. Engström; K. Rasmann; P. Pfäffli; V. Riihimäki
Evaluation of Occupational Exposure to Xylene by Blood, Exhaled Air and Urine Analysis
Scand. J. Work Environ. and Health 4, 114-121 (1978)
- 33.) V. Fiserova-Bergerova; J. Klach; K. Singhal
Simulation and Prediction of Uptake, Distribution and Exhalation of Organic Solvents
British J. of Ind. Med. 31, 45-52 (1974)
- 34.) V. Fiserova-Bergerova; J. Klach; J.C. Cassady
Predictable "Individual Differences" in Uptake and Excretion of Gases and lipid Soluble Vapours Study
British J. of Ind. Med. 37, 42-49 (1980)
- 35.) F. Gamberale; G. Annwall; M. Hultengren
Exposure to Xylene and Ethylbenzene
III. Effects on Central Nervous Functions
Scand. J. Work Environ. and Health 4, 204-211 (1978)
- 36.) E. Haile
Einfluß einer Toluolbelastung auf die quantitative Zytoarchitektur der Rattenleberzelle
Inaugural-Dissertation der Med. Fak. der Universität Freiburg im Breisgau (1976)
- 37.) J.W. Hayden; R.G. Peterson; J.V. Bruckner
Toxicology of Toluene (Methylbenzene)
Clinical Toxicology 11 (5) 549-559 (1977)
- 38.) M. Ikeda
Reciprocal Metabolic Inhibition of Toluene and Trichlorethylene in Vivo and in Vitro
Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 125-130 (1973)

- 39.) L.J. Jenkins; R.A. Jones; J. Siegel
Long-Term Inhalation Screening Studies of Benzene, Toluene, o-Xylene and Cumene on
Experimental Animals
Toxicol. and Appl. Pharmacol. 16, 818-823 (1970)
- 40.) A. Kato; E. Chiesara; G. Frontino
Influence of Sex Difference on the Pharmacological Action and Metabolism of Some Drugs
Biochemical Pharmacology 11, 221-227 (1962)
- 41.) D. Keiffenhein
Blutspiegelverlauf von Cumarin bei Aufnahme im Bad durch die Haut und durch Inhalation
Dissertation des Instituts für Med. Balneologie und Klimatologie der LMU (1980)
- 42.) R.R. Lauwerys; T. Dath; J.M. Lachapelle; J.P. Buchet; H. Roels
The Influence of Two Barrier Creams in the Percutaneous Absorption of m-Xylene in Man
J. of Occup. Med. (JOM) 20, 17-20 (1978)
- 43.) G. Lehnert; R.D. Ladendorf; D. Szadkowski
The Relevance of the Accumulation of Organic Solvents for the Organisation of Screening
Tests in Occupational Medicine. Results of Toxicological Analyses of More than 6000
Samples
Int. Arch. Occup. Environ. and Health 41, 95-102 (1978)
- 44.) E.O. Longley
Two Acute Toluene Episodes in Merchant Ships
Arch. Environ. Health 14, 481-487 (1967)
- 45.) F. Lundquist; H. Wolthers
The Kinetics of Alcohol Elimination in Man
Acta Pharmacol. et Toxicol. 14, 265-289 (1958)
- 46.) A.D. Merritt; G.M. Tomkins
Reversible Oxidation of Cyclic Secondary Alcohols by Liver Alcohol Dehydrogenase
J. of Biolog. Chemistry 234, 2278-2283 (1959)
- 47.) P. Moszczynski
Cytoenzymatic Studies on Neutrophils in Workers Having Contact with Organic Solvents
Containing Benzene, Toluene and Xylene
Folia Haematol. 107, 747-756 (1980)
- 48.) S.L. Nielsen; O.A. Larsen
Relationship of Subcutaneous Adipose Tissue Blood Flow to Thickness of Subcutaneous
Tissue and Total Body Fat Mass
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 31, 383-388 (1973)
- 49.) K. Nomiyama; H. Nomiyama
Respiratory Retention, Uptake and Excretion of Organic Solvents in Man
Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 75-83 (1974)
- 50.) K. Nomiyama; H. Nomiyama
Respiratory Elimination of Organic Solvents in Man
Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 85-91 (1974)

- 51.) K. Nomiyama; H. Nomiyama
Three Fatal Cases of Thinner Sniffing, and Experimental Exposure to Toluene in Human and Animals
Int. Arch. Occup. Environ. Health 41, 55-64 (1978)
- 52.) P. Pfäffli; H. Savolainen; P.L. Kalliomäki; P. Kalliokoski
Urinary o-Cresol in Toluene Exposure
Scand. J. Work Environ. and Health 5, 286-289 (1979)
- 53.) K. Pyykkö; H. Tähti; H. Vapaatalo
Toluene Concentrations in Various Tissues of Rats after Inhalation and Oral Administration
Arch. Toxicol. 38, 169-176 (1977)
- 54.) V. Riihimäki; P. Pfäffli
Percutaneous Absorption of Solvent Vapours in Man
Scand. J. Work Environ. and Health 4, 73-85 (1978)
- 55.) V. Riihimäki; P. Pfäffli; K. Savolainen; K. Pekari
Kinetics of m-Xylene in Man
Scand. J. Work Environ. and Health 5, 217-231 (1979)
- 56.) V. Riihimäki
Percutaneous Absorption of m-Xylene from a Mixture of m-Xylene and Isobutyl-Alcohol in Man
Scand. J. Work Environ. and Health 5, 143-150 (1979)
- 57.) V. Riihimäki; A. Laine; K. Savolainen; H. Sippel
Acute Solvent - Ethanol Interactions with Special Reference to Xylene
Scand. J. Work Environ. and Health 8, 77-79 (1982)
- 58.) V. Riihimäki; K. Savolainen; P. Pfäffli; K. Pekari
Metabolic Interaction Between m-Xylene and Ethanol
Arch. Toxicol. 49, 253-263 (1982)
- 59.) H. Römmelt
Inhalative Noxen
DFG-Bericht 1984
- 60.) P.H. Rossier
Physiologie und Pathophysiologie der Atmung
Springer Verlag, (1956)
- 61.) A. Sato; Y. Fujiwara; K. Hirose
Pharmacokinetics of Benzene and Toluene
Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 169-182 (1974)
- 62.) A. Sato; T. Nakayama
Partition Coefficients of Some Aromatic Hydrocarbons and Ketones in Water, Blood and Oil
British J. of Ind. Med. 36, 231-234 (1979)
- 63.) A. Sato; T. Nakajima; Y. Koyama
Effects of Chronic Alcohol Consumption on Hepatic Metabolism of Aromatic and Chlorinated Hydrocarbons in Rats
British J. of Ind. Med. 37, 382-386 (1980)

- 64.) H. Savolainen; H. Pfäffli; M. Helojoki; M. Tengen
Neurochemical and Behavioral Effects of Long-Term Intermittent Inhalation of Xylene Vapour and Simultaneous Ethanol Uptake
Acta Pharmacol. et Toxicol. 44, 200-207 (1979)
- 65.) K. Savolainen; V. Riihimäki; M. Linnoila
Effects of Short-Term Xylene Exposure on Psychophysical Functions in Man
Int. Arch. Occup. Environ. Health 44, 201-211 (1979)
- 66.) K. Savolainen
Combined Effects of Xylene and Alcohol on the Central Nervous System
Acta Pharmacol. et Toxicol. 46, 266-272 (1980)
- 67.) K. Savolainen; V. Riihimäki
Xylene and Alcohol Involvement of the Human Equilibrium System
Acta Pharmacol. et Toxicol. 49, 447-451 (1981)
- 68.) Schmidt-Thews
Physiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 19. Aufl.
- 69.) V. Sedivec; J. Fleck
The Absorption, Metabolism and Excretion of Xylene in Man
Int. Arch. Occup. Health 37, 205-217 (1976)
- 70.) V. Sedivec; J. Fleck
Exposure Tests for Xylene
Int. Arch. Occup. Health 37, 219-232 (1976)
- 71.) Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Mitteilung XXII der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsgefährdender Arbeitsstoffe.
Verlag Chemie, Weinheim (1986)
- 72.) R.J. Sherwood
Ostwald Solubility Coefficients of Some Industrially Important Substances
British J. of Ind. Med. 33, 106-107 (1976)
- 73.) Statistisches Bundesamt Wiesbaden
Produktion im produzierenden Gewerbe nach Waren und Warengruppe. Reihe 3.1. Fachserie 4
Verlag W. Kohlhammer GmbH Stuttgart und Mainz (1981)
- 74.) E. Suhr
Vergleichende Untersuchungen über den Gesundheitszustand toluolexponierter Tiefdrucker
Dissertation an der Med. Fakultät der Universität Freiburg i. Breisgau (1975)
- 75.) T. Suzuki; S. Shimbo; H. Nishitani; T. Oga; T. Imamura; T. Ikeda
Muskular Atrophy Due to Glue Sniffing
Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 115-123 (1974)
- 76.) D. Szadkowski; R. Pett; J. Angerer; A. Manz; G. Lehnert
Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz
II. Schadstoffspiegel im Blut und Metabolitenelimination im Harn in ihrer Bedeutung als Überwachungskriterien bei toluolexponierten Tiefdruckern
Int. Arch. Arbeitsmed. 31, 265-276 (1973)

- 77.) D. Szadkowski; A. Borkamp; G. Lehnert
Hippursäureausscheidung im Harn in Abhängigkeit von Tagesrhythmik und alimentären Einflüssen
Int. Arch. Occup. Environ. Health 45, 141-152 (1980)
- 78.) Y. Takeuchi; N. Hisanaga
The Neurotoxicology of Toluene: EEG-Changes in Rats Exposed to Various Concentrations
British J. of Ind. Med. 34, 314-324 (1977)
- 79.) R. Teschke; Y. Hasamura; Ch.S. Lieber
Hepatic Microsomal Alcohol - Oxidizing System
Affinity for Methanol, Ethanol, Propanol and Butanol
J. of Biol. Chem. 250 (18), 7397-7404 (1975)
- 80.) H. Theorell; R. Bonnichsen
Studies on Liver Alcohol Dehydrogenase
I. Equilibria and Initial Reaction Velocities
Acta Chemica Scand. 5, 1105-1126 (1951)
- 81.) R. Toftgard; J.A. Gustafsson
Biotransformation of Organic Solvents
Scand. J. Work Environ and Health 6, 1-18 (1980)
- 82.) R. Tokugana; S. Takahata; M. Onada; T. Ishii
Evaluation of the Exposure to Organic Solvent Mixture
Comparative Studies on Detection Tube and Gas Liquid Chromatographic Methods, Personal and Stationary Sampling, and Urinary Determination
Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 257-267 (1974)
- 83.) H. Veulemans; R. Maschelein
Experimental Human Exposure to Toluene
I. Factors Influencing the Individual Respiratory Uptake and Elimination
Int. Arch. Occup. Environ. Health 42, 91-103 (1978)
- 84.) H. Veulemans; R. Maschelein
Experimental Human Exposure to Toluene
II. Toluene in Venous Blood During and after Exposure
Int. Arch. Occup. Environ. Health 42, 105-117 (1978)
- 85.) H. Veulemans; R. Maschelein
Experimental Human Exposure to Toluene
III. Urinary Hippuric Acid Excretion as a Measure of Individual Solvent Uptake
Int. Arch. Occup. Environ. Health 43, 53-62 (1979)
- 86.) G.D. Di-Vincenzo; M.L. Hamilton
Fate of n-Butanol in Rats after Oral Administration and Its Uptake by Dogs after Inhalation or Skin Applikation
Toxicol. and Appl. Pharmacol. 48, 317-325 (1979)
- 87.) H. Wallgren
Relative Intoxicating Effects of Ethyl-, Propyl- and Butyl Alcohols
Acta Pharmacol. et Toxicol. 16, 217-222 (1960)
- 88.) WHO - Study Group
Recommended Health-Based-Limits in Occupational Exposure to Selected Organic Solvents
Genf (1980)

- 89.) W. Woiwode; K. Drysch
Experimental Exposure to Toluene; Further Consideration of Cresol Formation in Man
British J. of Ind. Med. 38, 194-197 (1981)
- 90.) A. Hamilton
Industrial Toxicology, 2. Edition
New York (1949)
- 91.) E. Weinig; L. Lautenbach; G. Schmidt
Zur Frage des ADH-Verfahrens durch Einatmung flüchtiger Stoffe
Blutalkohol 2, 193-211 (1963)

8. Anhang

8.1 Tabellen

- Tabelle 1: Physikochemische Daten von Toluol
- Tabelle 2: Physikochemische Daten von Xylol
- Tabelle 3: Physikochemische Daten von Äthylbenzol
- Tabelle 4: Physikochemische Daten von n-Butylacetat
- Tabelle 5: Umrechnungsfaktoren für Toluol, Xylol und n-Butylacetat
- Tabelle 6: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen von Toluol, Xylol, Äthylbenzol und n-Butylacetat
- Tabelle 7: Reaktionen von 383 Medizinstudenten während einer 30-minütigen Belastung mit 180 - 200 ppm n-Butylacetat
- Tabelle 8: Volumen, Durchblutung und Quotient von Volumen / Durchblutung eines Standardmenschens nach Eger (1963)
- Tabelle 9: Durchblutungsraten in ml/min wichtiger menschlicher Kompartimente in Abhängigkeit von der physischen Belastung
- Tabelle 10: Gewicht (g), Durchblutungsraten (ml/100g/min) und anteiliges Herzminutenvolumen (%) der verschiedenen Gewebe
- Tabelle 11: Retentionsraten von Toluol, Xylol, Äthylbenzol und n-Butylacetat (Einatemluft = 100%)
- Tabelle 12: Verteilungskoeffizienten von Toluol und Xylol bei Wasser/Luft-, Öl/Luft-, Öl/Wasser- und Öl/Blut - Gemischen nach Sato (62)
- Tabelle 13: Gewebe/Blut - Verteilungskoeffizienten von Toluol beim Kaninchen nach Sato (61)
- Tabelle 14: Zusammenstellung der Versuchspersonen nach Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Rauchverhalten
- Tabelle 15: Auflistung der Versuchspersonen, die an mehreren Versuchen teilgenommen haben
- Tabelle 16: Zusammenstellung der Versuche nach Versuchspersonen, Art, Höhe und Dauer der Belastung
- Tabelle 17: Gegenüberstellung der im Blut vorgegebenen Kohlenwasserstoffmenge zur wiedergefundenen Kohlenwasserstoffmenge
- Tabelle 18: Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwerts von Toluol und Xylol (10^{-9} ml KW / ml Blut)
- Tabelle 19: Toluolkonzentration im Vollblut (ng Toluol / ppm Raumluftkonzentration x ml Blut) nach Belastungsende
- Tabelle 20: Xylolkonzentration im Vollblut (ng Xylol / ppm Raumluftkonzentration x ml Blut) nach Belastungsende
- Tabelle 21: Errechnete Halbwertszeiten für Toluol und Xylol im Blut
- Tabelle 22: Mittlere Kohlenwasserstoffkonzentration für Toluol und Xylol im Vollblut eine Minute nach Beendigung der Belastung ohne physische Aktivität

8.2 Abbildungen

- Abbildung 1: Schema der Toluolmetabolisierung im menschlichen Organismus (nach Angerer)
- Abbildung 2: Schema der Xylolmetabolisierung im menschlichen Organismus (nach Angerer)
- Abbildung 3: Schema der Äthylbenzolmetabolisierung im menschlichen Organismus (nach Angerer)
- Abbildung 4: Zusammenhang zwischen toluolinduzierter (200 ppm) Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens von Mäusen und deren Alter in Abhängigkeit von der Zeit
- Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Intensität der Toluolbelastung und Beeinträchtigung höherer ZNS-Funktionen in Abhängigkeit von der Zeit bei sieben Wochen alten Mäusen
- Abbildung 6: Schema des Lösungsmittelkreislaufs im menschlichen Organismus, modifiziert nach Sato (61). FG = Fettgewebe, MG = Muskelgewebe, VRG = gefäßreiches Gewebe, C_1 = Schadstoffkonzentration in der Einatemluft, C_v = Schadstoffkonzentration im venösen Blut, C_{art} = Schadstoffkonzentration im arteriellen Blut, HMV = Herzminutenvolumen
- Abbildung 7: Abhängigkeit der Konzentration von n-Butylacetat in der Ausatemluft von derjenigen in der Einatemluft
- Abbildung 8: Schematische Darstellung des Bioklimaraums
- Abbildung 9: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Aufbereitung der im Blut enthaltenen Kohlenwasserstoffe für den gaschromatographischen Nachweis
- Abbildung 10: Blockschema eines gaschromatographischen Meßplatzes
- Abbildung 11: Graphische Darstellung der Toluolkonzentration im Vollblut nach Expositionsende ($\text{ng Toluol} / \text{ppm Raumlufkonzentration} \times \text{ml Blut}$, $n = 12$)
- Abbildung 12: Graphische Darstellung der Xylolkonzentration im Vollblut nach Expositionsende ($\text{ng Xylol} / \text{ppm Raumlufkonzentration} \times \text{ml Blut}$, $n = 12$)
- Abbildung 13: Halblogarithmische Darstellung der Hydrolyse von 0,441 mg n-Butylacetat / ml Vollblut in in-vitro - Versuchen in Abhängigkeit von der Zeit
- Abbildung 14: Halblogarithmische Darstellung der Hydrolyse von 0,882 mg n-Butylacetat / ml Vollblut in in-vitro - Versuchen in Abhängigkeit von der Zeit
- Abbildung 15: Halblogarithmische Darstellung der Hydrolyse von 8,882 mg n-Butylacetat / ml Vollblut in in-vitro - Versuchen in Abhängigkeit von der Zeit

8.3. Abkürzungen

- 1.) AgA.....: Ausschuß für gefährliche Arbeitsstoffe
- 2.) ArbStoffV.....: Verordnung über gefährliche Arbeitsstoffe
- 3.) BAT-Wert.....: Biologischer Arbeitsstoff Toleranz-Wert
- 4.) BTX-Aromaten.....: Benzol, Toluol und Xylol
- 5.) C_{art}.....: Schadstoffkonzentration im arteriellen Blut
- 6.) C_e.....: Schadstoffkonzentration in der Ausatemluft
- 7.) C_i.....: Schadstoffkonzentration in der Einatemluft
- 8.) C_v.....: Schadstoffkonzentration im peripher-venösen Blut
- 9.) C_{zv}.....: Schadstoffkonzentration im zentral-venösen Blut
- 10.) FG.....: "Fat Group" = Fettgewebe
- 11.) GLC.....: Gas-Liquid-Chromatography
- 12.) HMV.....: Herzminutenvolumen
- 13.) LK_{alv/art}.....: Löslichkeitskoeffizient des Schadstoffs für Alveolarluft zu arteriel-
lem Blut
- 14.) LK_{ts/b}.....: Löslichkeitskoeffizient des Schadstoffs für Gewebe zu Blut
- 15.) MAK-Wert.....: Maximale Arbeitsplatzkonzentrations-Wert
- 16.) MEOS.....: Microsomal Ethanol Oxidizing System
- 17.) MG.....: "Muscle Group" = Musklegewebe
- 18.) NIOSH.....: National Institute of Occupational Safety and Health
- 19.) TRK-Wert.....: Technischer Richtlinienkonzentrations-Wert
- 20.) TRGA.....: Technische Regeln für gefährliche Arbeitsstoffe
- 21.) VRG.....: "Vessel Rich Group" = gefäßreiches Gewebe
- 22.) ZNS.....: Zentrales Nervensystem

Danksagung

Ich danke Herrn Dipl. chem Römmelt und Herrn Pfahler für die Anleitung und Unterstützung. Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med H. Drexel, ehemaliger Vorstand des Instituts für Medizinische Balneologie und Klimatologie der Universität München für die Benutzung der Klinikammer

8.4. Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienname.....: Dietz
Vorname.....: Artur
Geburtsdatum.....: 3.2.1951
Geburtsort.....: München, Bayern
Familienstand.....: ledig
Staatsangehörigkeit.....: deutsch

Schulausbildung

1957 - 1961.....: Volksschule an der Weißenseestraße, München
1961 - 1970.....: Staatliches Landschulheim Marquartstein, Neusprachlicher
Zweig
1970 - 1972.....: Albert-Einstein- Gymnasium, München

Dienstpflicht

4.7.1972 - 30.9.1973.....: Bundeswehr

Studium

25.10.1973 - 30.9.1975.....: Studium der Germanistik und Geschichte, LMU München
1.5. 1977 - 31.3.1978.....: Studium der Humanmedizin, Hohenheim bei Stuttgart
1.4.1978 - 31.3.1979.....: Studium der Humanmedizin, Universität Freiburg i. Brsg
1.4.1979 - 24.5.1984.....: Studium der Humanmedizin, LMU München

Approbation.....: erteilt am 24.5.1984

Beruf.....: seit 1.9.1984 Anstellung als chirurgischer Assistenzarzt
am Kreiskrankenhaus Marktoberdorf

